Lane Medical Library
1933

Aus dem pathologischen Institut der Universität Halle-Wittenberg.
Direktor: Prof. Dr. J. Wätjen.

Zur pathologischen Anatomie der malignen toxischen Diphtherie.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der hohen Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg

vorgelegt von
Willi Reimann
Halle.

Halle (Saale) 1933.

Aus dem pathologischen Institut der Universität Halle-Wittenberg.
Direktor: Prof. Dr. J. Wätjen.

Zur pathologischen Anatomie der malignen toxischen Diphtherie.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der hohen Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg

vorgelegt von
Willi Reimann
Halle.

Halle (Saale) 1933.

Referent: Prof. Dr. Wätjen.
Korreferent: Prof. Dr. Goebel.

Seit einigen Jahren ist eine Aenderung im Charakter der Diphtherie eingetreten. Während aus Amerika schon 1924/25 über diesen Wechsel berichtet wird, ist die Di in ihrer schweren Verlaufsform in Paris, London, Berlin und Budapest zuerst 1926 fast gleichzeitig beobachtet worden. Hier zeigte sich, daß bei diesen Erkrankungen das Heilserum nicht die von den meisten Klinikern angenommene Wirksamkeit hatte; denn trotz hoher und vielfach auch rechtzeitig angewandter Serumdosen entwickelte sich oft innerhalb weniger Stunden ein schweres Krankheitsbild, das binnen Kurzem zum Tode führte. Friedemann gibt Sterblichkeitsziffern von 25—35 % an; werden jedoch die Kinder an späteren Krankheitstagen eingeliefert, so ergibt sich für diese Fälle eine Letalität bis zu 75 % (Deicher und Agulnik), ja sogar 80 bis 90 % (Königsberger) werden angegeben. Hottinger berichtet von einer Durchschnittsletalität von 43,2 % bei den toxisch verlaufenden Di-Fällen. Andere Autoren geben wieder etwas andere Zahlen an. Mag auch die Verschiedenheit der Ziffern lediglich an der Eingruppierung leichterer Fälle mit zu den toxischen liegen, in allen Fällen beweisen sie die enorme Sterblichkeit bei dieser Erkrankung.

Woran liegt es nun, daß das Heilserum hier nicht die erwartete Wirkung hat, und daß dadurch die bisher so fest fundierte Heilserumtherapie ins Wanken geraten ist? Während ein Teil der Autoren (Brugsch und Grunke, Herzum, Reiche und Reye, Husler) lediglich das Versagen des Heilserums darauf zurückführt, daß die Kranken zu spät in klinische Behandlung kommen und daß deshalb das schon an die Organe gebundene Toxin nicht mehr durch das Antitoxin neutralisiert werden kann, nimmt ein anderer Teil ein besonders großes Toxinbildungsvermögen der Di-Bazillen bei den Kranken mit toxischer Di an. Daß die hierbei gespritzten hohen Antitoxindosen, selbst wenn rechtzeitig angewandt, trotzdem den Tod nicht aufzuhalten vermögen, liegt wohl daran, daß auch diese großen Mengen nicht mehr rettend wirken können, wenn das Toxin bei seiner hohen Gewebsaviditat schon in genügender Menge an die Organe gebunden ist (de Rudder, Heißen). Wieder andere glauben, daß die durch

die Di-Bazillen erzeugte Krankheit allein nicht so schwer sein kann, sondern daß durch die Symbiose der Di-Bazillen mit Streptokokken, besonders haemolytischen, oder mit Spirillen das schwere Krankheitsbild hervorgerufen wird. Sie wenden deshalb Symbiosesera (v. Bormann, Medem) oder Neosalvarsan zusammen mit dem Di-Heilserum an (Knauer).

Auch über die Bezeichnung des Krankheitsbildes ist man sich nicht klar. Schon Heubner beschrieb in seinem Lehrbuch eine der in der jetzigen Epidemie auftretenden malignen toxischen Di völlig gleichende Verlaufsform, die er als Diphtheria gravissima bezeichnete und von der ihm schon bekannt war, daß das Heilserum den Tod nicht abwenden konnte.

In dieser Epidemie ist das Bild der toxischen Di zum ersten Male von Königsberger geschildert worden. Danach haben auch Friedemann, Hottinger, v. Bokay und in neuester Zeit von Bormann diese Erkrankung ausführlich beschrieben. Letzterer bezeichnet die maligne Form der Di als „invasive" im Gegensatz zur „reinen" Di.

Ueberblickt man diese Schilderungen, so erkennt man, daß es sich bei allen um das gleiche Krankheitsbild zu handeln scheint, nämlich um die maligne toxische Di, bei der das Heilserum keinen Erfolg hat und deren besonderes Merkmal ihr gehäuftes Auftreten in dieser Epidemie ist. Ob es in dieser Epidemie neben dieser toxischen malignen Di noch eine septische Form gibt, kann hier nicht erörtert werden, dieses müßte den Klinikern überlassen bleiben.

Bevor ich nun zur Besprechung der hier zur Untersuchung gekommenen Fälle übergehe, möchte ich die Symptome der malignen toxischen Di noch einmal schildern, damit klar ersichtlich ist, welche Fälle ich als solche angesehen habe und welche nicht unter diese Einteilung fallen. Natürlich brauchen nicht immer alle Symptome manifest sein, man kann aber doch meist aus den vorhandenen Erscheinungen ohne Schwierigkeiten die Eingruppierung vornehmen.

Das Krankheitsbild ist oft von vornherein ein schweres. Die Kinder sehen blaß und verfallen aus, liegen apathisch, jedoch bei vollem Bewußtsein — erst im Verlaufe der Erkrankung werden sie etwas benommen — im Bett, nachdem sie vor Stunden noch nicht die geringsten Zeichen von Krankheit gezeigt haben. In anderen Fällen beginnt die Erkrankung leicht und schlägt nach ein oder mehreren Tagen in das schwere toxische Bild um, das auch durch größte Heilserumgaben nicht zu beeinflussen ist. Beim Betreten des

Krankenzimmers fällt sofort der widerliche, süßlich-leimige Geruch auf, der dem Munde der Kinder entströmt. Die Tonsillen sind meist erheblich vergrößert und von dicken grau-grünlich-mißfarbenen Belägen bedeckt. Diese beschränken sich jedoch nicht nur auf die Mandeln, sondern greifen auf den harten und weichen Gaumen über, umkleiden die oedematös geschwollene Uvula, bedecken auch oft die hintere Rachenwand. Diese ist vielfach bei der Inspektion wegen der starken Schwellung der Tonsillen, die manchmal sich fast berühren und das Zäpfchen verdrängen, gar nicht zu sehen. Die Lippen und die Naseneingänge sind von bräunlich-blutigen Borken belegt, aus der Nase entleert sich meist jauchige Flüssigkeit und Blut. Die Zunge ist stark belegt. Auffallend ist die am ersten oder zweiten Tage einsetzende äußerst schmerzhafte Schwellung der Lymphknoten am Kieferwinkel, die bis zu Kindsfaustgröße annehmen kann. Das ganze umgebende Unterhautbindegewebe schwillt oedematös an und dieses Oedem erstreckt sich bis auf die oberen Teile des Brustbeins. Als Zeichen der Kreislaufschädigung bemerkt man eine Verschlechterung des Pulses, er wird klein, leer, leicht unterdrückbar. Bei zunehmender Intoxikation werden die Kinder blässer, die Extremitäten kalt. Als weiteres Symptom des darniederliegenden Kreislaufs kann Erbrechen infolge Hirnanaemie auftreten. Größere und kleinere Blutungen in die Haut werden sichtbar.

Tritt in diesem Stadium der Tod ein, dem motorische Unruhe des Patienten, Benommenheit und leichte Krämpfe vorausgehen können, so handelt es sich nicht um ein Versagen des Herzens im eigentlichen Sinne, sondern um eine toxische Schädigung des Kapillarsystems (Friedemann, Mautner, Glatzer) oder aber, um eine Vergiftung des Vasomotorenzentrums in der Medulla oblongata mit der Verblutung in das Kapillarsystem, besonders das des Splanchnicusgebietes (Hottinger). Das unaufhaltsame Absinken des Blutdruckes bis zum Tode ist bei beiden Annahmen dadurch erklärbar.

Ob die haemorrhagische Diathese, die im Verlauf der Krankheit besonders bei den schweren Fällen zuweilen auftritt, auf eine Schädigung der Kapillaren mit zurückzuführen ist, oder ob sie einzig und allein auf der Thrombopenie beruht, die von Frank und Hartmann, Glatzer u. a. festgestellt wurde, ist noch nicht sicher geklärt. Als Zeichen der haemorrhagischen Diathese sind fernerhin auch die blutigen Durchfälle zu werten.

Die sofort auftretende Beteiligung der Nieren ist charakteristisch. Man findet regelmäßig Leucocyten, Erythrocyten, hyaline, zellige und granulierte Zylinder im Sediment. So berichtet Königsberger, daß er in fast jedem Fall von toxischer Di die diphtherische Nephrose beobachtet hat, während Friedemann diese Befunde verhältnismäßig selten hat. Hottinger gibt an, daß es sich immer um eine akute Nephritis, nie um eine reine Nephrose handelt. Auch v. Bormann spricht von einer Nephritis als Zeichen der invasiven Komponente. Auf diese Frage soll bei der Besprechung der pathologisch-histologischen Befunde noch näher eingegangen werden.

Ueberwindet der Patient das Stadium der akuten Kreislaufschwäche in den ersten Tagen, so kann etwa vom Ende der ersten Woche ab bis zu Beginn der 3. Woche der Tod infolge Herzschädigung eintreten. Klinisch sind Verbreiterung der Herzdämpfung, schlecht gefüllter Puls, Leberschwellung und elektrokardiographisch Reizleitungsstörungen, wie Verlängerung der Ueberleitungszeit, Block, wahrnehmbar (Grunke, Friedemann). Die Leberschwellung wird von einigen Autoren auf die Stauung infolge verschlechterter Arbeit des rechten Ventrikels und die Schmerzhaftigkeit auf die durch diese Blutüberfüllung entstehende Kapselspannung zurückgeführt. Königsberger nimmt neben der Kapselspannung eine Schädigung der im Abdomen laufenden vegetativen Nervenfasern an. Andere betonen, daß Herzdilatation und Leberschwellung zeitlich ganz unabhängig voneinander auftreten können und daß wohl an eine Störung der die Lebersperren regelnden Mechanismen zu denken ist (Friedemann, Mautner).

Im Stadium der Rekonvaleszenz kann der Tod noch durch Lähmungen, die bei der malignen toxischen Di besonders häufig sind, und ihre Komplikationen (Gaumensegellähmung und Schluckpneumonie, Zwerchfellähmung und als deren Folge Atemstillstand) erfolgen.

Von den lokalen Erscheinungen ist noch zu erwähnen, daß die Begrenzungsröte an den Tonsillen selbst bei außerordentlich hohen Antitoxingaben sehr verspätet auftritt und daß im Gegensatz zu der banalen Di die Beläge sich nur sehr langsam abstoßen. Fast immer ist die maligne toxische Form eine Tonsillendiphtherie, es ist kaum ein Kruppfall dabei zu finden. Die Drüsenschwellung und das Oedem können ebenfalls lange Zeit unverändert bestehen bleiben (Hottinger, Friedemann, Medem).

Ueber die Temperatur läßt sich nichts Einheitliches sagen. Es können Steigerungen bis zu 41,5 vorhanden sein, aber häufig sieht man auch bei schwersten Fällen normale oder sogar subnormale Temperaturen.

Besprechung der Sektionsfälle.

Sieht man nun die Literatur über diese Fälle von maligner toxischer Di durch, so muß man feststellen, daß zwar auf Einzelheiten von pathologisch-anatomischer Seite eingegangen worden ist (Frank u. Hartmann, Thomas), daß aber bisher noch nicht der Versuch gemacht wurde, das klinisch so scharf umrissene Bild der malignen toxischen Di nach der pathologisch-anatomischen Seite hin in seiner Gesamtheit zu charakterisieren. Es ist wohl anzunehmen, daß solche Fälle, die klinisch so schwere Zeichen von Toxinwirkung zeigen, auch pathologisch-anatomisch Veränderungen erkennen lassen, die die bei banaler Di gefundenen an Schwere erheblich übertreffen. Der Versuch eines pathologisch-anatomischen Ergänzungsbildes soll im Folgenden gemacht werden.

Von den 23 in der Zeit von September 1931 bis März 1933 hier zur Sektion gekommenen Fällen von Di können 11 Fälle als sicher maligne toxische angesehen werden. Sie boten sämtlich in ihrem klinischen Befund die Zeichen schwerster Allgemeinerkrankung mit völligem Darniederliegen des Kreislaufs mit seinen Folgeerscheinungen dar. Bei den Frühtodesfällen bis zu 8 Tagen Krankheitsdauer standen vielfach die Symptome der Hirnschädigung so stark im Vordergrund, daß klinisch eine cerebral-toxische Lähmung als Todesursache angegeben wurde. Auch die Erscheinungen des Versagens des Kreislaufs sind, besonders bei den Frühfällen, immer wieder zu finden, wie völlige Kühle der Extremitäten, Cyanose, choreatische Unruhe, die wohl durch die mangelhafte Durchblutung des Gehirns zu erklären ist, zuweilen Blutdrucksenkung und als Zeichen der mangelhaften Blutdurchströmung der Lungen auch beginnende Pneumonien. Bei den in der 2. Krankheitswoche verstorbenen steht das Versagen des Herzens im Vordergrund; hier sind es allgemeine Herzschwäche oder Herzlähmung infolge Reizleitungsstörung, Block, die den Tod herbeiführten (s. Tabelle 1, Gruppe I). Neben den klinischen Erscheinungen, unter denen der Exitus erfolgte, sind in der Aufstellung auch gleichzeitig die bei der Sektion als Todesursache angesprochenen Befunde aufgeführt. Wenn dabei vielfach die Bezeichnung Toxinaemie angewandt

Tabelle 1

Nr.	Alter	Krankheits-dauer	Exitus unter den Symptomen	Todesursache (pathol.-anat.)
			Gruppe I	
1 567/31	9 J.	3 Tage	Schwächerwerden der Herz- und Atemtätigkeit	Lungenentzündung
2 640/31	6 J.	4 Tage	Zentrale Atemlähmung	Hirnschwellung Bronchopneumonien
3 172/32	10 J.	4 Tage	Zentrale Lähmung (cerebral-toxischer Collaps)	Toxinaemie
4 335/32	11 J.	4 Tage	Cerebral-toxischer Collaps	Toxinaemie
5 578/31	9 J.	5 Tage	Herzschwäche	Toxinaemie
6 612/31	4 J.	5 Tage	Hochgradige Kreislauf-schwäche	Sepsis Myocarditis
7 576/31	5 J.	7 Tage	Zunehmende Herzschwäche	Toxinaemie Sepsis
8 698/31	8 J.	7 Tage	Tox. Schädigung des Gehirns, Aussetzen der Atmung	Encephalitis Herdpneumonien
9 558/32	8 J.	8 Tage	Vollständig. Darniederliegen des Kreislaufs.	Toxinaemie
10 47/32	10 J.	9 Tage	Herzlähmung	Myocarditis
11 590/31	8 J.	14 Tage	Aussetzen der Herztätigkeit (Herzblock)	Herzdilatation, subacute Myocarditis
			Gruppe II	
12 608/31	4 J.	3 Tage	Exitus während der Tracheotomie	Diphtherie
13 621/31	8 J.	6 Tage	Trancheotomie bei schnappender, dann aussetzender Atmg.	Haemorrhagische Bronchopneumonien
14 572/32	1 J. 8 Mon.	6 Tage	Plötzliches Versagen des Kreislaufs	Erstickung
15 650/31	4 J.	9 Tage	Plötzlich Exitus in einem Anfall von Atemnot	Diphtherie
16 1/33	3 J.	10 Tage	Plötzlicher Herztod	Myocarditis
17 676 31	3 J.	13 Tage	Herzlähmung	Myocarditis Herzdilatation
18 60/33	2 J.	etwa 40 Tage	Postdiphterische Lähmung, Bronchopneumonie	Myocarditis, Herdpneumonien
19 25/32	3 J.	etwa 70 Tage	Herz- und Atemlähmung, Zwerchfellähmung	Herdpneumonien

Nr.	Alter	Krankheits-dauer	Exitus unter den Symptomen	Todesursache (pathol.-anat.)
			Gruppe III	
20 776/31	9 J.	11 Tage	Herzlähmung (Vorhof-Kammerdissoziation)	subacute Myocarditis Bronchopneumonien
21 15/33	11 J.	11 Tage	Herzschwäche	Myocarditis
22 187/32	4 J.	etwa 14 Tage	Herzschwäche	Myocarditis
23 687/31	10 J.	17 Tage	Herzschädigung, Reizleitungsstörung	Myocarditis, Herzdilatation

wurde, so bringt das zum Ausdruck, daß vor allem bei den Frühfällen ein ausgesprochener pathologisch-anatomischer Befund nicht gemacht wurde, der ohne weiteres als Todesursache anzusehen wäre. Auch wenn bei den Fällen bis zu 8 Tagen Krankheitsdauer Lungenentzündung als Todesursache mit angegeben wurde, so muß man sich doch darüber im Klaren sein, daß es sich in diesen Fällen nicht um so schwere Veränderungen in den Lungen handelt, daß der Tod daraus einwandfrei zu erklären wäre. Vielmehr ist es der ganze toxinaemische oder septichaemische Zustand der Kinder, wie schon Oertel 1887 es nannte, der den Tod herbeiführt. Auf diese Frage soll später noch näher eingegangen werden.

8 weitere Fälle sind der banalen Di zuzurechnen (siehe Gruppe II der Tabelle 1). Es handelt sich in 4 Fällen (Nr. 12, 13, 14 und 15) um Kehlkopf- und Trachealdiphtherien mit Stenoseerscheinungen durch die Beläge im Kehlkopf, die im klinischen Bild zu Besorgnissen Anlaß gaben, und bei denen dann der Tod trotz Tracheotomie an Erstickung erfolgte infolge völliger Verschleimung (Nr. 14) oder Ausgießung des Bronchialsystems mit Membranen (Nr. 15); in den beiden anderen Fällen war der Kreislauf bereits so geschwächt, daß Herzstillstand während der Tracheotomie eintrat und auch durch künstliche Atmung und intrakardiale Adrenalininjektion nicht mehr beseitigt werden konnte. Bei 2 weiteren Fällen (Nr. 16 und 17) bot sich klinisch das Bild der normal verlaufenden leichten Tonsillendi ohne Komplikationen, bei denen dann der Tod ganz plötzlich am 10. und 13. Krankheitstag infolge Herzschädigung eintrat. Die beiden letzten Fälle von banaler Di sind Spättodesfälle etwa 40 (Nr. 18) und 70 Tage (Nr. 19) nach Beginn der Erkrankung. Die Kinder waren in

diesen beiden Fällen schon wieder aufgestanden und bei völligem Wohlbefinden, als unvermittelt Gaumensegellähmungen, Lähmungen der Beine, der Wirbelsäulenmuskulatur und auch des Zwerchfelles auftraten, die durch die entstehenden Komplikationen den letalen Ausgang herbeiführten.

Die noch nicht besprochenen letzten 4 Fälle bieten im klinischen Bild manche Erscheinungen (Farbe und Ausdehnung der Beläge, Foetor ex ore, Lymphknotenschwellungen erheblichen Grades), die sie in die Gruppe der malignen toxischen Di einzureihen gestatten würde, andererseits aber fehlen wieder einige maßgebende Symptome (schwerkranker Allgemeineindruck, Benommenheit, Unruhe). Auch die Besprechung des Krankheitsverlaufes mit dem behandelnden Arzt hat hier, wo es sich um Herztodesfälle handelt und die Kinder das akute Stadium überwunden hatten, zu keiner Einigung über die Eingruppierung geführt. Diese Fälle aber ohne weiteres den banalen Di-Fällen zuzuzählen, erscheint mir nicht richtig, da sie zu schwer sind. Sie sollen deshalb in einer besonderen Gruppe behandelt werden und auf Grund des pathologisch–anatomischen Bildes, das sie bieten, will ich später versuchen, diese einzureihen.

Von vornherein soll hier noch die Frage erörtert werden, ob man vielleicht in dem einen oder anderen Falle von einem Status thymico-lymphaticus sprechen könnte, der für den Tod von ausschlaggebender Bedeutung gewesen wäre. Wohl war in einigen Fällen reichliche Ausbildung und Schwellung des lymphatischen Systems gefunden worden, jedoch ergab die Durchsicht der Protokolle und eine Aufstellung der Thymusbefunde, ihrer Gewichte und der Befunde am lymphatischen Gewebe keine so schweren Veränderungen, daß mit Recht von einer solchen Konstitution gesprochen werden könnte und diese als Todesursache in Betracht käme. Da bei einer Infektionskrankheit wie der Di schon im Krankheitsverlauf eine Schwellung des lymphatischen Gewebes als Reaktion auf die Reizwirkung der Toxine angenommen werden muß, wäre bei der Diagnose eines Status thymico-lymphaticus besondere Vorsicht geboten.

Sektionsbefunde.

Im Folgenden bringe ich die Sektionsbefunde der 11 als maligne toxisch angeführten Fälle, denen die 8 banalen Difälle und die 4 der Gruppe III gegenübergestellt sind.

Tabelle 2

Fall	Beläge auf: Tonsille	Uvula u. w.Gaum.	Ht. Rachwd.	Kehlkopf	Trachea	Oedem des: w.Gaum.	Uvul.	Epig.
			Gruppe I					
1	+ V	.	+ V	.	.	.	.	+
2	+ V	.	+ V	.	.	.	.	.
3	+ V	+V	+V	.	.	.	.	+
4	+ V	+V	+V	+ V	.	.	.	.
5	+ V			+ V	.	.	.	+
6	+ V	+V		+ V	.	.	.	+
7	+ V	.	.	+ V	.	.	.	(+)
8	+ V	.	.	.	.	.	.	+
9	+ V	.	.	+ V	+	+Anfangsteil	.	.
10	+ V	.	+V	.	.	.	.	+
11	(stellenweise)	.	.	.	.	.	.	.
			Gruppe II					
12	+	.	.	.	+	+	.	.
13	+ V	+V		.	+	+	.	.
14	+	.	.	+	+	+	.	.
15	+	.	.	.	+	+	.	.
16	+	.	.	.	.	.	+	.
17	.	.	.	.	.	.	.	.
18	.	.	.	.	.	.	.	.
19	.	.	.	.	.	.	.	.
			Gruppe III					
20	.	.	.	.	.	.	.	.
21	(+)	.	.	.	.	.	(+)	.
22	.	.	.	.	.	.	.	.
23	.	.	.	.	.	.	.	.

Beläge vorhanden +
Beläge gering vorhanden (+)
Beläge schmierig V

Die Tabelle 2 über die Ausdehnung der Beläge zeigt, wie stark sich die malignen von den banalen unterscheiden. Natürlich muß bei den Fällen der Gruppen II und III berücksichtigt werden, daß der Tod meist in einem späteren Stadium erfolgt ist, in dem von Belägen und sonstigen Residuen nur noch wenig zu sehen ist. Während bei den banalen Fällen nur einmal Hyperaemie und geringes Oedem in der Umgebung der Tonsillen festgestellt werden konnte, finden wir es in 7 von den 11 Fällen der Gruppe 1. Erwähnenswert ist vielleicht noch die Ausdehnung des Krupps bei Fall Nr. 15, wo es zu einer fast zylindrischen Ausgießung des Bronchialbaumes gekommen war. Man kann sich vorstellen, daß auch hier ein schweres Befallensein des Organismus, wenngleich in anderem Sinne als bei der malignen toxischen Form, vorgelegen hat.

Die Lymphknotenschwellungen in der Gegend des Unterkieferwinkels sind bei den malignen toxischen Fällen besonders ausgeprägt. Zwar können sie auch bei der banalen Di bis über Haselnußgröße anschwellen, wie das auch hier bei 2 Fällen festzustellen war (s. Tab. 3) und von früheren Untersuchern (Bulloch und Schmorl, Freyberger) ebenfalls angegeben worden ist, doch ist sie viel vereinzelter und nicht in derartig großer Anzahl vergrößert wie bei der malignen toxischen Di.

Bedeutend geringer an Zahl und Größe sind die beiderseits der Trachea gelegenen. Sie erreichen bei beiden Formen nicht mehr als Erbsengröße. Man sollte bei den Fällen von Trachealdi stärkere Schwellungen erwarten, wenn die Luftröhre als Hauptsitz der Erkrankung die Toxine der Di-Bazillen in ihren Lymphbahnen ableitet. Erst an der Bifurkation finden sich wieder zahlreichere und stärkere Schwellungen der Lymphknoten (Lkn) bis zu fast Haselnußgröße. An diesen ebenso wie an den zu beiden Seiten der Trachea gelegenen lassen sich Unterschiede zwischen den beiden Gruppen kaum machen, es erscheint fast, als ob diese Lkn bei der malignen Form die Di ebenfalls stärker schwellen. Bei der Beurteilung der Schwellungen der Bifurkationslkn muß berücksichtigt werden, daß hier von der Lunge herrührende Schädigungen eine Rolle spielen können, wie tuberkulöse Prozesse, beginnende Staubeinlagerung.

An den mesenterialen Lkn, die bei beiden Verlaufsformen der Di vielfach bis zu Mandelgröße geschwollen sind, lassen sich Unterschiede hinsichtlich des Aussehens an der Oberfläche und im Schnitt machen. Während die Lkn bei den ba-

Tabelle 3.

Lymphknoten-Schwellungen.

Gruppe I				Gruppe II				Gruppe III			
Fall	angulär	paratracheal u. Bifurkat.	mesenterial	Fall	angulär	paratracheal u. Bifurkat.	mesenterial	Fall	angulär	paratracheal u. Bifurkat.	mesenterial
1	+++	.	(++)	12	.	.	.	20	+	.	.
2	++	.	.	13	+	.	+	21	++	+	+++
3	(+++)	+	.	14	.	.	+	22	(+)	++	.
4	(+++)	(++)	(++)	15	++	++	.	23	+	.	++
5	+++	++	(++)	16	+++	+	+				
6	(+++)	.	(++)	17	.	.	++				
7	+++	.	.	18	++	.	++				
8	+	.	.	19	.	++	.				
9	(+++)	.	(++)								
10	+++	.	+++								
11	+++	.	++								

Geringe Schwellung: +
Mäßige Schwellung: ++
Starke Schwellung: +++
Haemorrhagisch aussehend: ( )

nalen Fällen nur grauweiß oder leicht gelblich erscheinen, sind sie bei den toxischen Formen vielfach blaurot und auch im Schnitt haemorrhagisch verfärbt. In dieser Hinsicht unterscheiden sich auch die Lkn der toxischen Fälle vom Unterkieferwinkel ganz erheblich von denen der banalen Form. Hier wurden in 5 von 11 Fällen teilweise schwerste Haemorrhagien gefunden, die Lkn der Gruppe II wiesen nie im Lkn oder im umgebenden Bindegewebe Blutgehalt auf. Bei Nr. 22 der Gruppe III war ebenfalls starke haemorrhagische Schwellung festzustellen.

Ueber die makroskopisch am Herzen erkennbaren Veränderungen gibt die Tabelle 4 Aufschluß. Unterschiede lassen sich hier zwischen der banalen und der toxischen Form in Bezug auf Herzdilatation und fleckiges Aussehen der Muskulatur nicht machen. Mit Ausnahme des Falles Nr. 1, bei dem bei 3 Tagen Krankheitsdauer starke Erweiterung beider Ventrikel festgestellt wurde, läßt sich von allen Fällen nur sagen, daß in den frühen Krankheitsstadien meist nur eine geringe Dilatation beider Ventrikel, höchstens eine mittlere Dilatation eines Ventrikels besteht und erst im weiteren Verlaufe der Krankheit bildet sich die Myokardschädigung stärker aus, die dann die schweren Erweiterungen beider Kammern bedingt. Vielfach konnte, wie es auch Aschoff angegeben hat, eine besonders starke Dilatation des linken Ventrikels festgestellt werden. Die Myokardschädigung und die damit in Zusammenhang stehende Infiltration der Muskulatur bedingen wohl das fleckige Aussehen, sodaß diese von unscharf abgesetzten, stecknadelkopfgroßen, grauweißlichen Herden durchsetzt erscheint. In Uebereinstimmung mit dem noch zu besprechenden mikroskopischen Befund findet sich diese Fleckung erst in späteren Stadien der Erkrankung, was dafür zu sprechen scheint, daß diese durch die Infiltrate hervorgerufen wird. Eine Ausnahme besteht bei Fall 12 von 3 Tagen Krankheitsdauer, wo hier bereits die Muskulatur ein glasiges Aussehen aufwies.

Thrombenbildung wurde nur bei einem Fall von banaler Di im rechten Herzrohr beobachtet. Die Seltenheit dieses Befundes entspricht ganz den von Huebschmann darüber gemachten Angaben.

Von der Milz bei der Di sagt Askanazy, daß sie nicht erheblich vergrößert ist. In Uebereinstimmung mit diesen und den Untersuchungen anderer Autoren (Oertel, Barbacci, Waschkewitsch, Councilman, Mallory und Pearce, Lubarsch)

Tabelle 4.

Herzveränderungen.

Gruppe I				Gruppe II				Gruppe III			
Fall	Dilatation lk.Ventr.	Dilatation r. Ventr.	Fleckiges Aussehen der Muskulat.	Fall	Dilatation lk.Ventr.	Dilatation r.Ventr.	Fleckiges Aussehen der Muskulat.	Fall	Dilatation lk.Ventr.	Dilatation r.Ventr.	Fleckiges Aussehen der Muskulat.
1	+++	+++	.	12	+	−	+	20	++	++	.
2	+	++	.	13	+	++	.	21	++	++	+
3	+(+)	++	.	14	.	++	.	22	+++	++	.
4	.	+(+)	.	15	++	+++	.	23	+++	+++	.
5	.	.	.	16	+++	+++	+ Thrombus i.r.Herzohr				
6	.	.	.	17	+++	++	.				
7	+++	.	.	18	+++	++(+)	+				
8	.	.	.	19	.	.	+				
9	++	++	+								
10	++	+	+								
11	+++	+++	.								

Gering erweitert: +
Mäßig erweitert: ++
Stark erweitert: +++
Zwischenstadien durch ( ) bezeichnet.

stehen auch unsere Befunde (s. Tabelle 5). Nur einmal bei 23 Fällen war ein mäßiger Milztumor festzustellen, sonst war sie nicht oder nur leicht geschwollen. Unterschiede zwischen der banalen und der toxischen Form sind dabei nicht festzustellen. Im Schnitt ist die Follikelzeichnung bei der banalen Di regelmäßig deutlich erkennbar, bei der malignen toxischen Form ist sie nicht so ausgeprägt. Auch die Consistenz ist, abgesehen von dem durch die Todesart bedingten wechselnden Blutgehalt, nicht verändert. Nur in einem Fall (Nr. 6), wo das klinische Bild und auch der pathologisch-anatomische Befund die Zeichen einer stark septischen Komponente boten, fand sich eine mäßig weiche Milz. Aus dem Gewicht der Milz Schlüsse auf ihre Vergrößerung zu ziehen, ist schwierig; selbst bei prozentueller Umrechnung wegen des verschiedenen Alters der Patienten sind keine Vergleiche möglich gewesen, weil anscheinend der wechselnde Flüssigkeitsgehalt doch eine zu große Rolle spielt und die durch die Vermehrung der Zellen sich ergebenden Unterschiede nicht zur Geltung kommen läßt.

Die Nieren können bei der Di nach Askanazy parenchymatöse Degenerationen oder Nephritiden darbieten. Fahr bespricht die Veränderungen der Nieren bei der Di im Kapitel über die einfache Nephrose. Hiernach kommen vor allem der 1. Grad der einfachen Nephrose, die „trübe Schwellung oder besser albuminöse Degeneration", und der 2. Grad, die tropfig hyaline Degeneration in Frage. Von der nekrotisierenden Form der Nephrose, dem 3. Grad, sagt er, daß sie bei der Di äußerst selten ist.

Betrachtet man nun die bei unseren Fällen beobachteten makroskopischen Veränderungen (s. Tab. 6), so erkennt man, daß das 2. Stadium häufiger bei den malignen toxischen Erkrankungen zu finden ist. In 4 von 11 Fällen war deutlich makroskopisch eine Vergrößerung der Niere mit Verbreiterung der Rinde, gelbgrauer Verfärbung und Undeutlichwerden der Struktur zu beobachten, während bei den banalen Fällen nur einmal dieser Befund zu erheben war. Bei den 4 Fällen der Gruppe III war sogar 3 mal diese Veränderung festzustellen. Die trübe Schwellung wurde in Gruppe I ebenfalls 4 mal, in Gruppe II 5 mal gesehen. Eine stärkere Stauungsblutüberfüllung wurde im Ganzen 5 mal festgestellt, teils neben anderen Veränderungen, teils als einziger Befund.

Wenn man auch mit der Beurteilung der Veränderungen des 1. Stadiums der Nephrose, der albuminösen Degeneration, vorsichtig sein muß und vor allem beginnende autolytische

Tabelle 5.

Milzveränderungen.

Gruppe I				Gruppe II				Gruppe III			
Fall	Vergrößerung	Zeichnung im Schnitt	Konsistenz	Fall	Vergrößerung	Zeichnung im Schnitt	Konsistenz	Fall	Vergrößerung	Zeichnung im Schnitt	Konsistenz
1	+	.	+	12	.	Follikel-	+	20	.	Follikel-	+
2	.	.	+	13	+	Follikel- u.Trabekel-	+	21	+	Follikel- u.Trabekel	+
3	+	.	+	14	++	Follikel-	+	22	.	.	+
4	+	Trabekel-	+	15	.	Follikel-	+	23	+	.	+
5	+	unscharfe Follikel-	+	16	.	Follikel-	+				
6	+	.	++	17	.	Follikel-	+				
7	.	.	+	18	.	Follikel-	+				
8	.	Follikel-	+	19	.	Follikel-	+				
9	.	deutliche Follikel-	+								
10	+	Trabekel-	+								
11	.	Follikel- u.Trabekel-	+								

Vergrößerung: leicht vergrößert: +
mäßig vergrößert: ++

Konsistenz: normal: +
mäßig weich: ++

Veränderungen nicht unberücksichtigt lassen darf, zumal bei unseren Fällen die Sektionen vielfach erst 24 und mehr Stunden nach dem Tode stattgefunden haben, so kann man bei Ausschluß solcher möglichen Veränderungen doch erkennen, daß die Schädigungen bei der malignen toxischen Di häufig schwerer sind als bei der banalen Form. Ich möchte dieses auf die in größerer Menge und vielleicht auch in größerer Intensität einwirkenden Toxine zurückführen. Darauf soll bei Besprechung der mikroskopischen Befunde noch näher eingegangen werden, ebenso wie auf die in 2 Fällen makroskopisch diagnostizierten haemorrhagischen Nephritiden und die Blutungen. Boten die Nieren keinen von der Norm abweichenden Befund, so wurde in der Tabelle kein Vermerk gemacht.

Ueber die Leber, von der manche Kliniker angeben, daß sie bei der malignen toxischen Form der Di vergrößert und schmerzhaft sein soll, lassen sich keine besonderen Angaben machen. Wohl war auch hier meist eine trübe Schwellung festzustellen, doch bot sie in der Größe keine Abweichungen, die sie von den normalen Verlaufsformen der Di unterschiede. Ich unterlasse es deshalb, eine Aufstellung dieser Befunde zu bringen.

Nachdem über die bei der Di am häufigsten gemachten pathologisch-anatomischen Befunde gesprochen worden ist, möchte ich noch auf einige Besonderheiten eingehen, über die in den Lehrbüchern und von den Autoren verhältnismäßig wenig oder gar nichts gesagt worden ist. Es handelt sich um die bei den malignen toxischen Fällen recht oft und vor allem bei den Frühfällen sich klinisch bemerkbar machenden Gehirnerscheinungen. Friedemann gibt an, daß es sich um eine seröse Meningitis handle, bei der Lumbalpunktion entleere sich der Liquor im Strahl. Eine Vermehrung der Zellen ist nicht vorhanden.

Bei unseren Sektionen konnte in 9 von den 11 toxischen Fällen ein geringes, in anderen Fällen aber auch sehr starkes Oedem des Gehirns festgestellt werden (s. Tabelle 7). Auch bei den 7 Fällen von banaler Di (in einem Falle war die Kopfsektion von den Angehörigen verweigert worden) konnte bei der Autopsie Hirnschwellung bis zu starken Graden beobachtet werden. Bei den 4 Fällen der Gruppe III wurde es 2 mal gesehen. Veränderungen an den Hirnhäuten waren jedoch dabei nie zu bemerken. Diese Befunde vermögen die klinischen Beobachtungen über eine seröse Meningitis ganz gut zu er-

Tabelle 6.

Nierenveränderungen.

Gruppe I

Fall	Nephrose: Albuminöse Degeneration	Nephrose: Tropfig-hyaline Degeneration	Sonstiges
1	.	.	.
2	+	.	.
3	.	.	Blut-überfüllung
4	.	+	Akute haem. Nephritis m. nephrot. Komponente
5	.	.	Blut-überfüllung
6	+	.	Blutungen
7	.	+	.
8	.	+	.
9	+	.	.
10	.	+	.
11	+	.	.

Gruppe II

Fall	Nephrose: Albuminöse Degeneration	Nephrose: Tropfig-hyaline Degeneration	Sonstiges
12	+	.	Haemorrhag. Nephritis
13	+	.	.
14	.	.	Blut-überfüllung
15	.	.	
16	+	.	.
17	+	.	.
18	+	.	.
19	.	+	.

Gruppe III

Fall	Nephrose: Albuminöse Degeneration	Nephrose: Tropfig-hyaline Degeneration	Sonstiges
20	.	.	.
21		+	Blut-überfüllung
22	.	+	Blut-überfüllung
23	.	+	.

klären. Durch die Schwellung der Hirnsubstanz, die sich pathologisch-anatomisch leider nicht anders als nur mit dem Auge — man erkennt eine Verbreiterung und Abplattung der Hirnwindungen, im Schnitt Feuchtigkeit der Substanz — erfassen läßt, tritt eine Raumverminderung in der Schädelkapsel ein. Bei der Lumbalpunktion macht sich diese so bemerkbar, daß der Liquor im Strahl herausspritzt. Es würde über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen, hier noch zu erörtern, ob und wieweit diese Hirnschwellung als Ursache für die neben der zentralen Lähmung beobachteten anderen Symptome wie choreatische Unruhe, deliriöse Zustände und zuletzt Benommenheit anzusprechen ist.

Ueber die Genese dieser Hirnschwellung besteht m. E. noch keine Klarheit. Es kämen dafür wohl besonders zwei Momente in Betracht. Einmal, daß es sich um eine allgemeine durch die Toxine der Di-Bazillen verursachte Schädigung der Hirnsubstanz handelt, die sich, ähnlich wie eine toxische Schädigung geringen Grades an Leber und Nieren in trüber Schwellung, hier als Hirnoedem bemerkbar macht. In gleicher Richtung liegen wohl die Annahmen mancher Kliniker, die bei der toxischen Di eine Vergiftung des Vasomotorenzentrums in der Medulla oblongata annehmen. Auch hier herrscht noch keine Uebereinstimmung der Meinungen.

Andererseits aber kann man dieses Hirnoedem als durch die Schädigung der Kapillaren und die durch sie bedingten Stasen des Blutes hervorgerufen auffassen. Es kommt zu einem Austritt von Blutwasser als deren Folge. Auch Dorner spricht in seiner Veröffentlichung über die Leipziger Di-Epidimie von einer Wirkung des Di-Toxins auf das Gefäßsystem, die sich in Lähmungen des vasomotorischen Apparates im Anfangsstadium der Erkrankung zeigte. Für diese Annahme scheint mir ein bei uns gemachter Befund zu sprechen. Es wurde bei einer malignen toxischen Di (Fall 8) eine schwere haemorrhagische Encephalitis gefunden: um jedes Gefäß war bei Schnitten durch die Hirnsubstanz ein breiter Blutungsring zu sehen; mikroskopisch handelte es sich dabei lediglich um den Austritt von roten Blutkörperchen aus den Gefäßen ohne jede entzündliche Reaktion. Hier war es also nicht nur zu einem Austritt von Flüssigkeit, sondern auch zelliger Bestandteile gekommen.

Von gleicher Entstehungsart scheinen mir die bei den Frühfällen von toxischer Di oft gemachten Befunde von Blutüberfüllung und Cyanose der Organe, besonders der des

Tabelle 7.

Gehirnveränderungen.

Gruppe I				Gruppe II				Gruppe III			
Fall	Hirnoedem	Hyperaemie d. Gehirns		Fall	Hirnoedem	Hyperaemie d. Gehirns		Fall	Hirnoedem	Hyperaemie d. Gehirns	
1	+	.	.	12	+	+	.	20	+	.	.
2	+++	+	.	13	.	.	.	21	+	.	.
3	++	.	.	14	+++	.	.	22	.	.	.
4	.	.	.	15	++	+	.	23	.	.	.
5	.	.	.	16	++	.	.				
6	+	.	.	17	+	.	.				
7	+	+	.	18	+	+	.				
8	+	++ Schwere haemorrhagische Encephalitis	.	19	++	.	.				
9	+	+	.								
10	+	.	.								
11	++	.	.								

Geringes Oedem: +
Mäßiges Oedem: ++
Starkes Oedem: +++

Hyperaemie: +
Starke Hyperaemie: ++

Tabelle 8.

Zeichen kapillärer Hyperämien.

		Gruppe I.
Fall	1	Hirnoedem.
	2	Stauungshyperaemie des Gehirns. Sehr starke Hirnschwellung.
	3	Hochgradige Cyanose von Leber, Milz und Nieren. Cyanose der Magenschleimhaut mit kleinen Blutaustritten. Hirnoedem.
	4	Cyanose von Leber und Milz. Cyanotische Gastritis mit kleinen Blutaustritten.
	5	Cyanose von Leber und Nieren. Sehr starke piale Gefäßinjektion.
	6	Hirnoedem.
	7	Enteritis. Frische herdförmige nekrotisierende Colitis. Geringes Hirnoedem.
	8	Schwere haemorrhagische Encephalitis.
	9	(Oedem des Gesichts, des Halses und der Unterschenkel.)
	10	Stauungsgastroenteritis geringen Grades. Cyanose und Oedem der Lungen.
	11	Schwere schleimig-haemorrhagische Gastroenteritis. Mäßiges Oedem des Gehirns.
		Gruppe II.
Fall	12	Hyperaemie und Oedem des Gehirns.
	13	Schweres Hirnoedem. Stauungsnieren.
	14	—
	15	—
	16	Hyperaemie und Oedem der Lungen. Hirnoedem. Mäßige Stauungsgastritis.
	17	Hirnschwellung. Schleimige Gastritis, Enteritis.
	18	Stauung von Leber, Milz und Nieren. Stauungsgastritis mit einzelnen kleinen Schleimhautblutungen. Cyanose der Lungen.
	19	Cyanose der Leber, des Gehirns.
		Gruppe III.
Fall	20	Starke allgemeine Stauung.
	21	Schwerste Stauungsblutüberfüllung sämtlicher Organe. (Oedem des retroperitonealen Fettgewebes, des Netzes, der Beinmuskulatur.) Stauungsleber, -milz, -nieren. Hyperaemie und Oedem der Lungen. Stauungsgastroenteritis mit perivasculären Blutungen. Geringes Oedem des Gehirns.

Fall 22	Cyanose der Lungen, Milz und Nieren. Schleimige Gastritis.
23	Schleimige Gastritis und Enteritis. Colitis mit Blutungen auf den Schleimhautfalten.

Splanchnikusgebietes (s. Tab. 8). Ich möchte dabei wohl unterscheiden zwischen einer Blutüberfüllung, wie sie durch Stauung infolge schlechterer Arbeit des durch die Myokarditis vermindert leistungsfähigen Herzens hervorgerufen wird, und jener in den ersten Krankheitstagen auftretenden Blutüberfüllung, wo am Herzen mikroskopisch kaum eine Veränderung festzustellen ist, es sich also um ein Versagen des Herzmuskels nicht handeln kann. Es wurden schwere Blutüberfüllungen der abdominellen Organe gesehen, die mikroskopisch nichts weiter als weite blutüberfüllte Kapillaren boten. Dafür kämen also die Frühfälle bis zu 6 Tagen Krankheitsdauer etwa in Betracht, bei denen von einem Versagen des Herzens nicht gesprochen werden kann. Ueberblickt man die in den Gruppen I und II dafür in Betracht kommenden Fälle, so erkennt man, daß zwar auch bei der banalen Di in einem Fall (neben dem schon oben besprochenen Hirnoedem) Stauungsnieren[1]) beobachtet wurden, daß aber bei den toxischen Fällen die Zeichen kapillärer Hyperaemien bedeutend häufiger und schwerer sind.

Nicht zu den Erscheinungen von Blutüberfüllung des Darmes dürfen die Fälle 7, 11, 17 und 23 gerechnet werden. Außer bei Nr. 7 von 7 Tagen Krankheitsdauer handelt es sich bei den anderen um im Verlaufe der 2. oder 3. Krankheitswoche ad exitum gekommene Patienten. Bei diesen waren an der Magen- und Dünndarmschleimhaut schwere Entzündungen mit erheblicher Exsudation von Leucocyten (Oxydase +), bei Fall 7 sogar eine herdförmige nekrotisierende Colitis festgestellt worden. Die Erklärung Huebschmanns, der ebenfalls akute Gastritis bei einigen seiner untersuchten Fälle gesehen hatte, daß die Entzündung durch das Verschlucken von Bakterien hervorgerufen würde, scheint mir für die weitgreifenden Entzündungen der Dünndarmschleimhaut und für die Nekrosen im Dickdarm nicht angebracht. Eine Erklärung für diese Erscheinungen vermag ich jedoch nicht zu geben.

[1]) Der Ausdruck Stauungsniere wurde hier aus der pathologisch-anatomischen Diagnose übernommen, obwohl es sich nicht um eine Stauung bei Versagen des Herzens (auch mikroskopisch ließ sich eine so schwere Schädigung des Herzmuskels nicht nachweisen) handeln dürfte.

Tabelle 9.

Blutungen.

		Gruppe I.
Fall	1	———
	2	Subpleurale Blutungen. Ausgedehnte subepicardiale Blutungen. Kleinste Schleimhautblutungen des Magens.
	3	Hochgradige haemorrhagische Schwellung der reg. Lkn. Subepi- und subendocardiale Blutungen. Vereinzelte Blutaustritte in der Magenschleimhaut.
	4	Starke haemorrhagische Schwellung der reg. Lkn. Haemorrhagische Schwellung der Paratracheal- und Bifurkationslkn. Subendo- und subepicardiale Blutungen. Subpleurale Blutungen. Thymusrindenblutungen. Haemorrhagische Nephritis. Kleine Blutaustritte auf der Magenschleimhaut.
	5	———
	6	Haemorrhagische Schwellung der paratrachealen Lkn. Blutungen in der Niere. Schleimhautblutungen im Magen.
	7	Septische Hautblutungen an den Extremitäten. Geringe subepicardiale Blutungen. Enteritis.
	8	Schwere haemorrhagische Encephalitis. Ausgedehnte subepi- und subendocardiale Blutungen. Hautblutungen.
	9	Ausgedehnte subendocardiale Blutungen. Vereinzelte punktförmige Blutungen im Pericard. Zahlreiche, fleckförmige, subpleurale Blutungen. Blutungen der Nasenschleimhaut. Linksseitiger, geringgradiger, haemorrhagischer Pleuralerguß. Zahlreiche punktförmige Blutungen der Magenschleimhaut und des Rektums.
	10	Blutungen der Haut, besonders an Punktionsstellen. Subpleurale Blutungen. Subendocardiale Blutungen.
	11	Schwere schleimig-haemorrhagische Gastroenteritis.
		Gruppe II.
Fall	12	Subpericardiale Blutungen. Haemorrhagische Nephritis. Haemorrhagischer Katarrh der Magenschleimhaut.

Fall 13	Haemorrhagische Bronchopneumonien. Multiple Schleimhautblutungen des Magens.
14	Haemorrhagische, atelektatische Bezirke nahe der Lungenoberfläche.
15	Haemorrhagische Gastritis. Schleimhautblutungen im unteren Dünndarm.
16	———
17	Subpleurale Blutungen.
18	Stauungsgastritis mit einzelnen kleinen Schleimhautblutungen.
19	———
	Gruppe III.
Fall 20	Schleimhautblutungen im Magen und im unteren Ileum. Bronchopneumonische Herde, teils haemorrhagischen Charakters.
21	Stauungsenteritis mit perivasculären Blutungen im untersten Dünn- und obersten Dickdarm.
22	Starke haemorrhagische Schwellung der Halslymphknoten.
23	Haemorrhagische Lungenentzündungsherde. Subpleurale Blutungen.

Ebenfalls als Zeichen der Kapillarschädigung sind wohl die Blutungen (s. Tab. 9) aufzufassen, die bei der banalen Di schon von Oertel u. a. häufig beschrieben wurden. Auch bei unseren Fällen der Gruppe II sind Blutungen festzustellen gewesen, jedoch sind sie an Schwere, Ausmaß und Häufigkeit kaum in Vergleich zu stellen mit den bei den toxischen Fällen beobachteten. Leider lassen sich pathologisch-histologisch die Veränderungen an den Kapillaren nicht erfassen, so daß sie nur an den durch sie hervorgerufenen Folgeerscheinungen nachzuweisen sind.

Es bestände noch die Möglichkeit, daß die klinisch so häufig beobachtete und von Frank und Hartmann auf eine nachgewiesene isolierte Schädigung der Megakaryocyten im Knochenmark zurückgeführte Thrombopenie als alleinige Ursache für die Blutungen und die haemorrhagische Diathese anzusehen wäre. Das scheint jedoch nicht der Fall zu sein, denn Friedemann berichtet von Fällen, bei denen schwere Blutungen zu finden waren, ohne daß eine Verminderung der Blutplättchenwerte bestand. Er glaubt also in solchen Fällen eine Kapillarschädigung annehmen zu können. Demnach kann man wohl sagen, daß beide Komponenten, sowohl jede für sich allein, als vielleicht auch beide sich summierend, für das

Auftreten der Blutungen verantwortlich gemacht werden können.

Betrachtet man zusammenfassend das sich von den malignen toxischen Fällen ergebende pathologisch-anatomische Bild, so kann man erkennen, daß auf Grund der Ausdehnung und Färbung der Beläge, an der Stärke der Schwellungen der regionären Lkn, an den Blutungen und auch u. U. an der Niere, nicht dagegen am Herzen, sich auch bei der Sektion die Diagnose der malignen toxischen Di bei ausgeprägten Fällen stellen läßt. Es muß aber zugegeben werden, daß bei den Grenzfällen dieses durchaus nicht immer möglich ist. Schwierigkeiten bezüglich der Unterscheidung werden immer die späten Herztodes- und die Spättodesfälle an Lähmungen bereiten, weil die lokalen Erscheinungen meist völlig abgeklungen sind.

Mikroskopische Befunde.

Bei der banalen Di weisen vor allem das Herz, die Nieren, die Milz und das übrige lymphatische Gewebe, wie die Tonsillen und deren regionäre Lkn und auch die mesenterialen Lkn, ebenso die Lymphknötchen des Darmes Veränderungen auf. Zeichen toxischer Einwirkungen sind auch an Leber und Nebennieren zu finden.

Bei Beobachtung dieser Veränderungen drängt sich sofort die Frage nach ihrer Entstehung auf. Sind hier die Di-Bazillen als Erreger der Infektionskrankheit an Ort und Stelle wirksam, oder sind die Schädigungen einzig und allein als Wirkung der Toxine anzusehen. Die Erörterung dieser Fragen soll bei der Besprechung der Organe stattfinden.

Bei unseren Untersuchungen haben wir uns darauf beschränkt, die Veränderungen an Herz und Nieren festzustellen als den Organen, die mit Sicherheit immer bei der Di betroffen werden, und andererseits am lymphatischen Gewebe, das sehr leicht toxischen Einwirkungen unterliegt.

a) Herzveränderungen.

Ueber die Herzveränderungen bei der Di ist viel gearbeitet worden, so daß es zu weit führen würde, alle Autoren anzuführen. Während Romberg die parenchymatösen und die interstitiellen Veränderungen getrennt bespricht, da sie nach seiner Ansicht weitgehend unabhängig voneinander sind, sind Rohmer, Huebschmann, Mönckeberg und Kaufmann an Hand ihrer Untersuchungen davon überzeugt, daß die schollige,

wachsartige oder hyaline Degeneration mit und ohne Verfettung das Primäre, die Rundzelleninfiltrate und interstitiellen Zellwucherungen dagegen sekundärer Natur sind.

Alle diese Untersucher schildern die Veränderungen bei der Diphtherie an sich, ohne auf eine Unterscheidung zwischen banalen und toxischen Di-Erkrankungen eingehen zu können, da sie ja die maligne toxische Di in dem Ausmaß, wie wir sie in der letzten Epidemie erlebt haben, gar nicht kannten.

In neuester Zeit hat Donnerstag über die Herzveränderungen nach Di berichtet. Obgleich er von einer Zunahme der Todesfälle spricht und von der „auffälligen Tatsache, daß der Tod an Herzschwäche in der Zeit vom 3. bis 7. Krankheitstage in 14 Fällen aufgetreten ist", geht er leider gar nicht darauf ein, ob es sich bei diesen, im Frühstadium ad exitum gekommenen Fällen um toxische maligne Fälle handelt. Er erklärt sich den Tod durch eine akute Herzschwäche, hervorgerufen durch Ueberschwemmung des Herzmuskels mit Di-Toxinen und erwähnt sofort, daß bei fast allen Fällen die grob sichtbaren wie auch die mikroskopisch erkennbaren Veränderungen am Herzen im Verhältnis zur Schwere des Krankheitsbildes gering sind. Die von ihm beobachteten Veränderungen sind wie bei anderen: Verfettung, hyalin-scholliger Zerfall und interstitielle Entzündung. Myolyse findet sich schon am dritten Krankheitstag. Auch er glaubt an die sekundäre Natur der rein interstitiell myokarditischen Vorgänge, da sie erst in späteren Stadien und ausnahmslos mit Entartungsvorgängen vergesellschaftet nachgewiesen wurden.

Wirft man nun die Frage nach der Histogenese dieser Veränderungen auf, so bringen die experimentellen Arbeiten mit Di-Bazillen und Di-Toxininjektionen an Versuchstieren uns weiter. Bei einer Versuchsreihe, in der 10 Kaninchen Di-Toxin injiziert bekamen und 3 mit Di-Bazillen geimpft wurden, konnte Comba völlig gleichartige Veränderungen feststellen. Nur waren die Schädigungen am Myokard in der Versuchsserie mit Toxin bedeutend stärker als bei den mit Bazillen geimpften Tieren.

Aehnliche Befunde wurden von Mollard und Regaud und später von Anitschkow nach Injektionen von Di-Toxin am Myokard erhoben.

Auf ganz anderem Wege kommt Kirch zur Bejahung der bisherigen Lehre vom toxischen Di-Herzen. Bei seinen Untersuchungen über die Bazilleninvasion in den Körper bei Di-Kranken fand er in 10 von 11 Fällen Di-Bazillen im Myokard,

ohne jedoch eine Kongruenz zwischen Bazillenbefund und histologischen Veränderungen feststellen zu können. Bei reichlichem Vorhandensein von Bakterien im Herzfleisch waren zuweilen kaum Veränderungen an diesem, in anderen Fällen bei Fehlen der Bakterien schwere Schäden feststellbar. So kommt er zum Schluß, daß die im Organismus kreisenden Toxine für die geweblichen Veränderungen des Herzens anzuschuldigen sind.

Eigene Befunde:

Betrachten wir nun die bei unseren Fällen an den Herzen erhobenen Befunde. Von vornherein möchte ich dazu bemerken, daß grundlegende Unterschiede zwischen den banalen und toxischen Erkrankungen am Herzmuskel in Bezug auf Häufigkeit der Myolyse, Zahl und Größe der Infiltrate nicht gefunden wurden. Ich unterlasse deshalb, eine gesonderte Besprechung der einzelnen Gruppen durchzuführen.

Es kamen die hinlänglich beschriebenen (Ribbert, Tanaka, Rosenbach, Eppinger, Bürger) Veränderungen vor: Verfettung, Myolyse und interstitielle Entzündung, so daß es sich erübrigt, die einzelnen Schädigungen genauer zu schildern. Wichtiger erscheint mir dagegen in Uebereinstimmung mit den Befunden von Donnerstag die Feststellung, daß Myolyse vereinzelter Fasern schon am 3. und 4. Krankheitstag sowohl bei den toxischen, als auch bei einem banalen, am 3. Tag an Erstickung zugrunde gegangenen Fall gefunden wurde. Huebschmann berichtet von einigen Fällen, bei denen sich schon 4—5 Tage nach Krankheitsbeginn eine ausgesprochene Myokarditis fand. Leider geht dabei aus seinen Angaben nicht hervor, ob es sich um Parenchymdegenerationen oder interstitielle Entzündung handelt.

Bezüglich der Infiltration scheint es im allgemeinen so zu sein, daß die stärkeren Infiltrate und Zellanhäufungen um degenerierte Muskelfasern hauptsächlich in späteren Stadien auftreten, es sich also hier wahrscheinlich um sekundäre Vorgänge handelt. So wurde bei schweren Muskelveränderungen meist auch stärkere Rundzelleninfiltration und Wucherung des interstitiellen Gewebes gefunden. Irgendwelche Unterschiede in Zahl und Größe der degenerativen Herde und der Infiltrate, die darauf schließen lassen, daß eine besonders große Menge von Toxinen bei der malignen toxischen Di im Gegensatz zur banalen Di am Herzmuskel angreift, waren nicht zu beobachten. Aber sowohl bei toxischen als auch bei dem einen

Tabelle 10.

Herzveränderungen (mikroskopisch).

Gruppe I				Gruppe II				Gruppe III			
Fall	Myolyse	Interstit. Entzündung	Verfettung	Fall	Myolyse	Interstit. Entzündung	Verfettung	Fall	Myolyse	Interstit. Entzündung	Verfettung
1	(+)	. .	XXX	12	+	ΦΦ	.	20	+++	ΦΦΦ	XXX
2	(+)	ΦΦ	XXX	13	+	Φ	X	21	+++	ΦΦΦ	XX
3	++	Φ	XX	14	+	Φ	.	22	+++	ΦΦΦ	XX
4	+	Φ	XXX	15	++	ΦΦΦ	XXX	23	+++	ΦΦΦ	XX
5	(+)	Φ	XX	16	+++	ΦΦΦ	XX				
6	++	ΦΦ	XX	17	+++	ΦΦΦ	XX				
7	.	. .	.	18	++	ΦΦ	.				
8	+	ΦΦ	XXX	19	+	ΦΦ	X				
9	++	Φ	XXX								
10	+++	ΦΦΦ	XXX								
11	+++	ΦΦΦ	XX								

Myolyse vereinzelter Fasern: (+)
Geringe Myolyse: +
Mäßige Myolyse: ++
Schwere Myolyse: +++

Interstitielle Zellvermehrung: Φ
Herdförmige Infiltration: ΦΦ
Starke Infiltration: ΦΦΦ

Geringe Verfettung: X
Herdförmige Verfettung: XX
Diffuse Verfettung: XXX

banalen Frühfall wurden bei nur ganz vereinzelten Myolysen herdförmige Infiltrate gesehen, die nicht an Stellen sich befanden, wo Myolyse vorhanden war (s. Tab. 10). In anderen Fällen war eine Vermehrung des interstitiellen Gewebes ohne irgendeine herdförmige Verdichtung zu konstatieren. Man muß also zugeben, daß eine geringe Infiltration auch schon im Anfang ohne Zusammenhang mit Myolyse vorhanden sein kann.

Beziehungen zwischen den Muskelveränderungen und der interstitiellen Entzündung einerseits und der Verfettung andererseits ließen sich nicht feststellen. Die Verfettung trat schon am 3. Tag ganz diffus auf bei kaum vorhandener Myolyse, in anderen Fällen mit starkem degenerativen Zerfall von Fasern und starker interstitieller Entzündung war nur herdförmige Verfettung mäßigen Grades zu bemerken.

An einzelnen mittleren Gefäßen im Herzmuskel wurden Veränderungen in der Media gesehen. Es hatte in solchen Fällen den Anschein, als ob die erhaltenen Zellen der Media nach den Gefäßpolen zusammengerutscht wären, während die Gefäßseiten schollig-vacuoligen Zerfall zeigten. Die Intima zeigte insofern eine Beteiligung, als ihre Zellen vermehrt erschienen und senkrecht in das Lumen des Gefäßes hineinragten. Ob diese Veränderungen den von Wiesel beobachteten entsprechen, vermag ich nicht zu sagen. Er beobachtete körnige Degeneration, Querzerfall, mangelhafte Färbbarkeit und Schwund der elastischen Elemente. Vorkommen von lipoider Degeneration, von der er berichtet, sah ich nie.

Was nun die Frage anbetrifft, welches die anatomische Grundlage für die Herzschwäche ist, so möchte ich mich Ribbert, Eppinger, Tanaka und Fahr anschließen, die nur die degenerativen Veränderungen, also die Myolyse allein, als wesentlich für das Zustandekommen derselben ansehen. Ausschließlich in diesen Fällen kann die wirklich schwere Schädigung des Herzmuskels als anatomische Grundlage der Herzschwäche gelten.

Wie sind nun aber die Fälle zu deuten, bei denen ein Versagen des Herzens im oben besprochenen Sinne nicht angenommen werden kann nach den pathologisch-anatomischen Befunden. Leicht zu klären sind die Fälle der Gruppe II. Bei Fall 12, 13 und 14 handelt es sich mehr oder weniger um Erstickung, bei Nr. 13 wurden als weitere Komplikationen haemorrhagische Bronchopneumonien gefunden. Auch bei Nr. 18 und 19 können die durch die Lähmungen verursachten Herdpneumonien als für den letalen Ausgang verantwortlich

angesehen werden. Nur bei den Fällen 15, 16 und 17 der Gruppe II, bei 10 und 11 der Gruppe I sowie bei sämtlichen der letzten Gruppe besteht die Bezeichnung Herztod zu Recht. Anders aber liegen die Verhältnisse bei den Fällen 1—9. Hier ist ebenfalls nie eine Herzschwäche nach dem pathologisch-anatomischen Befund anzunehmen, klinisch jedoch wurde in verschiedenen Fällen „zunehmende Herzschwäche", „Schwächerwerden der Herztätigkeit" als Todesursache angegeben. In anderen Fällen wurde eine zentrale Lähmung, in den restlichen ein Versagen des Kreislaufs angenommen. Diese beiden letzten Diagnosen scheinen zur Klärung etwas mehr beizutragen. Es wurde bereits im makroskopischen Teil erwähnt, daß bei vielen der Frühfälle eine Blutüberfüllung der abdominellen Organe gefunden wurde als in Fällen, bei denen eine Stauung infolge Versagens der Herztätigkeit abgelehnt werden mußte. Mikroskopisch waren besonders am Darm nur äußerst weite kleine Gefäße und Kapillaren festzustellen, die strotzend mit Blut gefüllt waren. Ob es sich dabei um toxische Schädigungen kleinster Gefäße handelt, wie Huebschmann an den Nieren diese Erscheinungen deutet, oder um mehr funktionelle Lähmungen des vasomotorischen Apparates (Dorner), bei denen dann auch nicht feststeht, ob sie zentral bedingt sind oder am peripheren Nerven angreifen, möchte ich dahingestellt sein lassen. Trotz dieser noch offenen Fragen scheinen mir diese Befunde den Tod zu erklären; wahrscheinlich kommt es infolge dieser Kapillarinsuffizienz zu einer allmählichen Ansammlung des Blutes in den Abdominalorganen mit Leerschlagen des Herzens, zu einer Verblutung in das Kapillargebiet des Splanchnikus.

Man könnte noch an einen durch Reizleitungsstörungen am Herzen bedingten Tod denken. Ueber diese Störungen hat Grunke an der hiesigen Medizinischen Universitäts-Klinik Untersuchungen angestellt und gefunden, daß die ersten elektrokardiographisch nachweisbaren Herzstörungen bei Di frühestens am 5. Krankheitstage auftreten. In den letal verlaufenen Fällen trat der Tod 24 Stunden bis 8 Tage nach dem Auftreten der elektrokardiographischen Veränderungen ein, wobei es sich also frühestens um den 5.—6. Krankheitstag handelt. Selbst wenn man bei unseren Fällen von mehr als 5 Tagen Krankheitsdauer eine derartige Störung annehmen wollte, so würde doch immer für die ersten 6 Fälle eine genügende Erklärung des tödlichen Ausgangs fehlen. Ich halte deshalb die Kreislaufstörung, die von Brugsch als besondere

Form, als cerebral-toxischer Kollaps, bezeichnet worden ist, für wahrscheinlicher.

b. Nieren.

Die Veränderungen an den Nieren bespricht Fahr im Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie im Kapitel der einfachen Nephrosen. Es handelt sich bei der Di um eine Erkrankung der Tubulusepithelien, vor allem der Hauptstücke und besonders wieder der terminalen Endstücke derselben. Eine Beteiligung der dicken Schleifenschenkel, der Zwischen- und Schaltstücke ist möglich, doch nicht mit gleicher Konstanz wie die der Hauptstücke vorhanden; die dünnen Schleifenschenkel und die Sammelröhren scheinen unbeteiligt zu sein. Die Veränderungen sind die albuminöse Degeneration mit einer Schwellung der Epithelien der erwähnten Tubuli, Körnung des Protoplasmas und Exsudation von Eiweiß und die tropfig-hyaline Degeneration, das II. Stadium der einfachen Nephrose. Neben der Körnelung in den trüb geschwollenen Epithelien treten dann einzelne hyaline Tropfen auf, die bei stärkeren Graden der Degeneration in solcher Menge zu sehen sind, daß sie die ganze Zelle erfüllen.

Vergesellschaftet mit diesen Vorgängen findet sich die Verfettung, die recht erhebliche Grade erreichen kann. Doch läßt sich hier keine Kongruenz zwischen der Schwere der degenerativen Zellveränderungen und der Verfettung finden.

Die nekrotisierende Form der Nephrose in der Schwere wie sie die Sublimatvergiftung hervorruft, hat Fahr unter Hunderten nur einmal beobachtet.

„An den Glomeruli", schreibt Fahr, „finden sich zuweilen Veränderungen, die aber gegen die an den Hauptstücken völlig zurücktreten; ganz intakt sind die Gefäße."

Huebschmann erwähnt als wichtigste Tatsache, daß eine Nephritis mit typischen Glomerulusveränderungen nie beobachtet wurde. Vielmehr stehen die Veränderungen rein degenerativer Natur im Vordergrund.

Als Beweis dafür, daß auch hauptsächlich das Toxin als schädigendes Agens in Betracht kommt, mögen die experimentellen Untersuchungen von Wolff angeführt werden, der an weißen Mäusen mit Di-Toxin die gleichen Veränderungen, wie sie beim Menschen beobachtet werden, erzeugen konnte. Im Gegensatz dazu stehen die neueren Versuche von Patrassi an Kaninchen, der mit Di-Toxininjektionen nur Glomerulusveränderungen erzeugen konnte. Trotz dieser bei den einzelnen

Tabelle 11.

Nierenveränderungen (mikroskopisch).

Gruppe I				Gruppe II				Gruppe III			
Fall	Nephrot. Veränderungen	Verfettung	Infiltration	Fall	Nephrot. Veränderungen	Verfettung	Infiltration	Fall	Nephrot. Veränderungen	Verfettung	Infiltration
1	+	××	.	12	⧈+	.	.	20	+⊻□	×××	☍
2	+(⊻)	××	.	13	⧈+	(×)	.	21	+ □	×	☍
3	+(⊻)	×××	.	14	⧈+	.	.	22	+(⊻)□	××	.
4	+⊻	×××	.	15	+	×××	.	23	+(⊻)□	××	☍
5	+⊻	××	.	16	⧈	(×)	☍				
6	+(⊻)	××	☍	17	+□	××	☍				
7	+⊻	.	.	18	⧈	(×)	.				
8	+⊻	×××	.	19	⧈	×	.				
9	+⊻	×	.								
10	+⊻	×××	.								
11	+ □	××	○								

Albuminöse Degeneration: ⧈
Tropfig-hyaliner Zerfall: +
Tropfig-hyaliner Zerfall mit Nekrosen von Epithelien u. Ablösen des Epithelkranzes: ⊻
Zylinderbildung: □

Verfettung geringen Grades: ×
Verfettung mittleren Grades: ××
Verfettung schweren Grades: ×××

Vereinzeltes Infiltrat: ○
Mehrere Infiltrate: ☍
Starke Infiltration: ☍

Geringere Grade durch ( ) angedeutet.

Tierarten verschiedenen Veränderungen ist der Beweis für die zerstörende Wirkung des Toxins an den Nieren damit wohl erbracht.

Eigene Befunde:

Die Tabelle 11 zeigt sofort den Unterschied zwischen der banalen und der malignen toxischen Form der Di. Sämtliche 11 toxischen Fälle, selbst der früheste von 3 Tagen Krankheitsdauer, zeigen hier bereits stark ausgebildete nephrotische Veränderungen im Sinne des II. Stadiums, des tropfig-hyalinen Zerfalls. Die Schädigungen entsprechen den von Fahr geschilderten, so daß ich, um eine Wiederholung zu vermeiden, auf eine nochmalige Beschreibung verzichten kann. Bemerkenswert ist dabei nur die Häufigkeit, in der Nekrosen einzelner Zellen, sehr oft sogar Zugrundegehen ganzer Epithelkränze und Abstoßung in das Kanälchenlumen beobachtet wurden. Diese Erscheinungen waren in 9 von 11 Fällen toxischer maligner Di anzutreffen, während eine solche schwere Schädigung bei den banalen Fällen nie gesehen wurde. Dort ist in 3 Fällen nur eine trübe Schwellung zu finden, bei der man bei Nr. 16 und 19 offen lassen muß, ob es sich nicht um autolytische Veränderungen handelt, da die Sektion in diesen beiden Fällen erst 23 resp. 40 Stunden post mortem stattfand. Bei 3 weiteren Fällen waren Uebergänge von der albuminösen zur tropfig-hyalinen Degeneration vorhanden und in nur 2 Fällen war diese stärker ausgebildet, erreichte jedoch nie die Intensitätsgrade wie bei den Fällen der Gruppe I. In der Gruppe III wurden 3 mal Veränderungen schweren Grades beobachtet, so daß man diese der malignen toxischen Form zuzurechnen geneigt ist. Bei diesen Spätfällen muß man aber berücksichtigen, daß es durch die zahlreichen Toxinschübe, die die Niere als Ausscheidungsorgan treffen, allmählich auch zur Ausbildung einer schweren Schädigung kommen kann.

Die Schwere der Verfettung läßt in Uebereinstimmung mit den Untersuchungen Fahrs keine Beziehung zur Schwere der degenerativen Veränderungen erkennen. Diese Schädigungen waren hauptsächlich auf die Hauptstücke lokalisiert, in einigen schweren Fällen bestand jedoch auch eine Beteiligung der Schaltstücke und der dicken Schleifenschenkel sowohl in Bezug auf tropfig-hyaline Degeneration als auch auf Verfettung.

Die Feststellung dieser Veränderungen bereits am 3. Krankheitstag bei den toxischen Fällen und etwas geringeren Grades bei dem banalen Fall bestätigt die Beobachtung der

Kliniker, daß bei der malignen toxischen Di die Nierenveränderungen sehr frühzeitig anzutreffen sind und deshalb zur Diagnosestellung mit herangezogen werden können. Als Ursache für diese schweren Schädigungen der Nieren können wohl zwei Momente angesehen werden. Einmal werden die Nieren als Ausscheidungsorgan vom Blut und den in ihm enthaltenen Toxinen stark durchflossen und es wird in ihnen gleich von Anfang der Erkrankung an eine Ausscheidung von Toxinen einsetzen, andererseits werden die hochempfindlichen Epithelien durch die Toxine wahrscheinlich besonders leicht geschädigt. So scheinen mir die Nieren ein guter Indikator zu sein und in Bezug auf die Menge der Toxine Rückschlüsse zuzulassen derart, daß bei der malignen toxischen Di die Menge der im Blut kreisenden Toxine besonders groß ist.

Ebenso wie Huebschmann habe auch ich in verschiedenen Fällen von meist über 10 Tagen Krankheitsdauer kleine interstitielle, hauptsächlich aus Rund- und Plasmazellen bestehende Infiltrate in der Nähe der Glomeruli gesehen, in 3 Fällen waren größere Infiltrationen anzutreffen, deren Sitz dann außer in der Rinde auch in der Marksubstanz war. Etwa Streptokokken für diese Veränderungen verantwortlich zu machen, scheint mir nach den völlig negativ verlaufenen Untersuchungen auf diese Bakterien in den regionären Lkn nicht recht angängig. Vielmehr glaube ich annehmen zu dürfen, daß es sich um einsetzende reparative Veränderungen handelt, wofür mir besonders das späte Auftreten dieser Infiltrate zu sprechen scheint. Auch Councilman, Mallory und Pearce berichten von solchen interstitiellen Veränderungen bei Fällen von längerer Krankheitsdauer.

Glomerulusveränderungen entzündlicher Natur wurden nie gefunden, wohl aber waren undeutliche Abgrenzung des inneren Kapselblattes, Verwaschenheit der Struktur oder Septierung einzelner Glomerulusschlingen, abnorme Weite einzelner Schlingen, Exsudat in der Kapsel und häufige knopfförmige Anschwellung der Endothelien des äußeren Blattes der Bowmanschen Kapsel zu bemerken. Es scheint sich hierbei ausschließlich um Veränderungen degenerativer Natur zu handeln, so daß dafür die Bezeichnung „Glomerulonephrose" in Frage käme, die aber nie als Nephritis angesprochen werden dürfen. Was manche Kliniker zur Diagnose einer Nephritis verleitet, scheinen die Erythrocytenbefunde im Urin zu sein, die auch in unseren Fällen klinisch fast regelmäßig erhoben

wurden. Auch pathologisch-anatomisch wurden wir in einigen Fällen zur Diagnose einer haemorrhagischen Nephritis dadurch veranlaßt, daß die Nierenoberfläche mit Blutpunkten übersät war. Solche Befunde wurden auch von Fahr, Huebschmann und Reiche erhoben. Die mikroskopische Untersuchung ergab jedoch dann in allen Fällen, daß es sich um Blutungen aus den Glomerulusschlingen in die Kapsel ohne entzündliche Erscheinungen handelt. Ich möchte im Gegensatz zu Fahr, der von „kleinen Stauungsblutungen aus den in frühen Stadien der Nephrose oft strotzend gefüllten Glomeruluskapillaren" spricht, annehmen, daß es sich um toxische Schädigungen der kleinen Gefäße handelt, wie dieses auch Huebschmann annimmt. Dazu glaube ich besonders berechtigt zu sein in Anbetracht noch zu besprechender, ausgedehnter, an Lkn festgestellter Blutungen, bei denen eine ähnliche Genese angenommen werden muß. Es soll jedoch erwähnt werden, daß an den Nierengefäßen außer der oben genannten Verwaschenheit der Struktur keinerlei Veränderungen im Gegensatz zu den Gefäßen der Lkn zu sehen waren.

c. Lymphatisches Gewebe.

In ganz anderem Maße, als es am Herzen und an den Nieren der Fall ist, spielen am lymphatischen Gewebe und seiner Ausbildung konstitutionelle Momente, Ernährungs- und Entwicklungszustand, Alter des Individuums, Dauer der Infektion und der durch diese hervorgerufenen Veränderungen eine Rolle. Berücksichtigt man alle diese Tatsachen, so erkennt man, wie besonders vorsichtig mit der Verwertung der Befunde verfahren werden muß. Andererseits stellt das lymphatische Gewebe aber mit seiner hohen Empfindlichkeit einen besonders guten Indikator für die Schwere der Einwirkung der Toxine dar.

Deshalb soll besonders an diesem Gewebe untersucht werden, ob die Veränderungen bei der banalen und der toxischen Di Unterschiede erkennen lassen, die vielleicht in ihren Abstufungen ein Gradmesser für die Schwere der Giftwirkung an den einzelnen Organen sein können.

Tonsillen.

Untersuchungen über die Tonsillen bei der Di-Erkrankung finden sich meist nur in Zusammenhang mit den Arbeiten über die übrigen Organveränderungen bei der Di.

Schon Oertel beschrieb 1887 viele Schädigungen an den Tonsillen, auf die ich nur bei Besprechung einiger Befunde näher eingehen möchte.

Councilman, Mallory und Pearce gehen nach einer mehr allgemeinen Besprechung über Größe, Zahl und Aussehen der Keimzentren in den Tonsillen auf die Veränderungen an der Oberfläche und am lymphatischen Gewebe ein. Sie sahen häufig sowohl Nekrose einzelner Zellen des lymphatischen Gewebes als auch Nekrose und Geschwürsbildung von den Krypten aus, in das Gewebe der Tonsillen sich erstreckend. Auch schwere Blutungen mit Fibrinexsudation und Nekrosen vergesellschaftet wurden in einer Anzahl von Fällen von ihnen beobachtet. Sie fanden Herde aus phagocytierenden epitheloiden Zellen zusammengesetzt in den Keimzentren wie auch zwischen den Zellen des Grundgewebes. Oft waren die Lymphocyten und Plasmazellen nicht nur auf das lymphatische Gewebe der Tonsillen beschränkt, sondern erstreckten sich in diffuser Infiltration tief in das umgebende Gewebe.

Die Veränderungen der Tonsillen bei der Di beschreibt Dietrich im Henke-Lubarsch im Kapitel der häutchenbildenden Entzündungen. Sie können als oberflächliche fibrinös-membranöse oder als verschorfende Entzündung vorkommen, meist sind beide Formen kombiniert. Bei der ersten Form haben wir eine Nekrose des Epithels in geringerem oder größerem Bezirk. An diesen Stellen kommt es zur Ausschwitzung von Fibrin und zur Gerinnung desselben an der Oberfläche. Bei der verschorfenden Entzündung ist außer der Nekrose des Epithels auch eine solche der oberflächlichen Bindegewebsschichten der Tonsille vorhanden. Hier tritt eine festere Verankerung des geronnenen Fibrins mit der Unterlage ein. Auch findet sich meist ein dichteres Fibrinnetz mit starker Durchsetzung mit Leukocyten. Während es bei diesen Formen nur zu einer verhältnismäßig geringen Beteiligung des lymphatischen Gewebes, nur zu einer Aufquellung der Follikelzentren kommt, ist bei der schweren Form der Di-Erkrankung, der verschorfend-membranösen Tonsillitis eine tiefergreifende Nekrose, hyaline Umwandlung oder Koagulationsnekrose von Zellen vorhanden; dicke fibrinöse Ausgüsse entstehen, die mit den meist nekrotischen oder fibrinös durchsetzten Follikeln verschmelzen. Auch kommt es zu einer Anschwellung und Vergrößerung der Tonsille infolge seröser Durchtränkung und Hyperaemie.

In den Ausheilungsstadien tritt in den Follikeln Resorption des abgestorbenen Gewebes und Exsudates ein, danach kommt es zu hyaliner Umwandlung und Schrumpfung des Follikels. Man trifft um Nekrosereste lipoidhaltige Resorptionszellen. Die Lymphbahnen sind von der Oberfläche nach der Tiefe zu mit Lymphocyten angefüllt. Dietrich erwähnt auch noch, daß in der Muskulatur um die Tonsille schwere Veränderungen, Nekrose und scholliger Zerfall der Fasern, ähnlich der Myolyse am Herzen zu finden sind, die im späteren Krankheitsverlauf Resorptions- und Regenerationserscheinungen zeigen.

Experimentell sind Schädigungen am lymphatischen Gewebe der Tonsillen von Welch und Flexner mit Di-Toxin hervorgerufen worden. Aehnliche Veränderungen wie durch Di-Toxin sind in neuerer Zeit durch Wätjen erzeugt worden durch anorganisches Arsen, das intravenös, subcutan und per os gegeben wurde. Er beobachtete den Kernzerfall an den Gaumenmandeln der Kaninchen als Ausdruck der Gesamtschädigung des lymphatischen Gewebes durch das Arsen, das Veränderungen ähnlich den durch das Di-Gift hervorgerufenen machte. Den stärksten Kernzerfall bemerkte er in den Sekundärknötchen nach einer einmaligen intravenösen Arsengabe, bei der das Kaninchen die Vergiftung 6 Stunden überlebte. In diesem Fall war der Zerfall von Zellen auch im Zwischenknötchengewebe zu bemerken, das sonst bei den anderen Vergiftungen mit weniger großen oder steigenden Dosen meist unverändert getroffen wurde.

Eigene Befunde:

Die bei der banalen Form der Di an den Tonsillen zu findenden Schädigungen sind meist auf die Follikel beschränkt, mit Ausnahme der Stellen, wo die nekrotisierende toxische Wirkung von der Oberfläche und den Krypten her noch etwas in den diesen Teilen benachbarten Partien des lymphatischen Gewebes sich bemerkbar gemacht hat. Dann findet sich dort Kernzerfall, der aber kaum in die Tiefe dringt. Nur die in solchen stärker betroffenen Teilen liegenden Follikel zeigen erheblichen Kernzerfall in allen ihren Zonen, die übrigen Follikel weisen dagegen nur zentral Kernzerfall mit gleichzeitiger starker Retikulumwucherung auf. Ihre Außenzone wird von gut erhaltenen Lymphocyten gebildet.

Viel schwerere Schädigungen zeigen die Tonsillen der malignen toxischen Fälle. Hier ist in sämtlichen Follikeln

schwerster Kernzerfall in allen Zonen zu finden, kaum ist irgendeine retikuläre Zelle oder Phagocytose von Kernbröckeln zu erkennen. Oft ist die Zerstörung der Follikel so weit fortgeschritten, daß nur schwer ihre Abgrenzung gegen das lymphatische Grundgewebe erkannt werden kann, das sich ebenfalls in stärkster Nekrobiose befindet. Selten sind Streifen des lymphatischen Gewebes zu sehen, in denen sich normale Lymphocyten befinden ohne Kerntrümmer zwischen sich aufzuweisen. Diese schweren Zellzerfallserscheinungen im Zwischenknötchengewebe sind wohl als schwerster Grad der Di-Gifteinwirkung anzusehen.

Die Wirkungen des Toxins zeigen sich weiter in der Tiefe an dem toxischen, hyalin-wachsartigen Zerfall oder Verklumpung der Muskulatur, die im Sudanpräparat oft Verfettung aller ihrer Fasern aufweist. Zwar sind bei den banalen Fällen auch solche Bilder zu finden, doch erstreckt sich da der Zerfall nur auf einige Fasern und umfaßt nicht die Muskulatur in solcher Gesamtheit.

Schon Oertel schreibt von den Muskelfasern im peritonsillären Gewebe, daß sie „hyalin degeneriert oder verklumpt sind, doch immer nur auf geringe Entfernung". Aehnlich äußert sich auch Dietrich über die Veränderungen an der Muskulatur. Wenn er auch keine Angaben darüber macht, bei was für Fällen die schweren Befunde erhoben wurden, so ist doch anzunehmen, daß es sich um relativ schwere Fälle handelt, denn sonst kommen, wie wir aus unseren vergleichenden Untersuchungen gesehen haben, nicht so „schwere Veränderungen bis zu ausgebildeter Nekrose und scholligem Zerfall der Muskelfasern" vor.

Auch über die Gefäße in der Tonsille hat schon Oertel berichtet, daß sie ungleichmäßig, einmal zentral, aber auch peripher hyalin verändert sein können. An den Gefäßen wurden Veränderungen derart gesehen, daß die Gefäßwandung nicht aus einem Kranz gut voneinander zu trennender Zellen bestand, sondern einen breiten Ring von glasig-homogenem Aussehen bildete, in dem keinerlei Zellen oder Zellkerne zu erkennen waren und der sich mit Hämatoxylin-Eosin leuchtend rot, mit van Gieson meist gelblich anfärbte. Zuweilen war auch der Inhalt von gleichem Aussehen und konnte nicht von der Wandung abgegrenzt werden. Immer wurden diese Veränderungen in den Gebieten gefunden, in denen nekrotischer Zerfall des Gewebes bestand. Bei den malignen toxischen Fällen

boten aber auch alle anderen Gefäße, selbst die in der Tiefe des umgebenden Gewebes, das gleiche Bild.

Besondere Aufmerksamkeit wurde dem Verhalten der Schleimdrüsen in der Nachbarschaft der Tonsille zugewandt. In neuerer Zeit sind von Wätjen und Hünermann Untersuchungen über diese und die trachealen Schleimdrüsen angestellt worden. Wätjen beobachtete bei der Grippe Zustände der Hypersekretion, des Versiegens der Schleimbildung, den Desquamativkatarrh und im Endstadium Nekrose als Veränderungen herdförmigen Charakters. Die diffusen Veränderungen bestehen in einem Drüsenkollaps und einer oedematösen Durchtränkung sämtlicher Wandschichten. Rundzelleninfiltration ist beim Desquamativkatarrh in der Regel vorhanden, beim nekrotischen Zerfall von Drüsenepithelien fehlt diese in starkem Maße fast nie.

Zum Vergleich untersuchte er die Schleimdrüsenveränderungen an der Trachea bei Di-Fällen. Er fand die gleichen Schädigungen. Sind an der Oberfläche keine Pseudomembranen, so sind auch die Veränderungen in der Tiefe gering, bestehen jedoch oberflächlich nekrotisierende Prozesse, so zeigen die Schleimdrüsen auch Nekrosen ihrer Epithelien. Die periacinöse Infiltration ist dicht. Die gleichen Veränderungen waren an den Drüsen der Rachenschleimhaut anzutreffen.

Hünermann sah an 3 Fällen von Di toxische Einwirkungen an den trachealen Schleimdrüsen, die in Desquamation, fettiger Degeneration und Eindringen von Zellen aus dem Zwischengewebe bestanden.

Bei uns zeigte sich an fast allen Tonsillen von toxischer maligner Di, daß Nekrosen der Epithelien, vielfach des ganzen Epithelkranzes, zum konstanten Befund gehörten, während an den Tonsillen der banalen Fälle zuweilen auch Nekrosen einzelner Epithelien, jedoch ganz selten Ablösung und Zerfall eines ganzen Epithelbesatzes zu sehen war. Bilder der Hypersekretion, des Versiegens der Schleimbildung und des einfachen Desquamativkatarrhs waren hier häufiger.

Schwierigkeiten hinsichtlich der Beurteilung, ob schwere toxische Veränderungen vorlagen, bereiteten die Fälle der Gruppe III von 11 Tagen Krankheitsdauer an. Man wird zu diesem Zeitpunkt selbst bei toxischen Fällen schon ein gewisses Abgeklungensein der Veränderungen annehmen können, sodaß die Bilder des akuten Zerfalls fehlen. Dann erlauben zuweilen die Regenerationserscheinungen am Epithel der Schleimdrüsen den Rückschluß, daß schwere Veränderungen

vorausgegangen sind, wie es in der Tonsille von Nr. 20 der Fall war. Ausgedehnte Blutungen, schwere noch sichtbare Muskelveränderungen und Gefäßverquellungen weisen weiter auf stattgefundene intensive toxische Einwirkungen hin. Schwere Veränderungen an Muskulatur, Schleimdrüsen und Gefäßen bei Fall 21, hauptsächlich schwerste Degenerationen von Muskelfasern bei Fall 22 lassen vorangegangene schwere Giftwirkung annehmen. Offen lassen möchte ich die Frage, ob Toxizität bei Fall 23 vorlag, wo nur mäßig schwere Schädigungen an den Gefäßen wahrzunehmen waren. Das lymphatische Gewebe bot für die Einteilung keine Anhaltspunkte mehr.

An den Tonsillen als dem primären Erkrankungsort mit dem Sitz der Di-Bazillen wird es besonders interessieren, ob die Bakterien allein die Veränderungen hervorrufen oder ob den von ihnen produzierten Giftstoffen die ursprüngliche Bedeutung beigemessen werden muß. Eine dritte Möglichkeit besteht außerdem in dem Zusammenwirken beider Faktoren.

Vom lymphatischen Gewebe ist bereits gesagt worden, daß die mit Di-Toxin und anderen Stoffen an ihm im Versuch erzeugten Veränderungen den bei der Krankheit gefundenen völlig gleichen. Diese Befunde sind bis heute vielfach bestätigt worden, da die mit dem Toxin hervorgerufenen Veränderungen zu weiteren Untersuchungen an den Sekundärknötchen und ihrer funktionellen Bedeudung benutzt worden sind.

Ich möchte jetzt vor allem die Veränderungen an der Trachealschleimhaut und ihren Drüsen erwähnen, die Hünermann experimentell mit Di-Toxin, Di-Bazillen und mit beiden zusammen erzeugt hat. Bei Einbringung von Di-Toxin auf die Trachealschleimhaut fand er Drüsenveränderungen bis zur Nekrose, konnte dagegen keine interstitielle Infiltration finden. Einimpfung von Di-Bazillen auf die Schleimhaut hatte keinen krankmachenden Erfolg, er fand auch nach 7 Tagen im Abstrich keine Bakterien mehr. Die Einbringung von Di-Bazillen nach vorheriger Di-Toxinverabreichung rief bei den Versuchstieren ein schweres Krankheitsbild hervor. An den Drüsen war neben den Nekrosen ganzer Drüsenplatten besonders starkes Hervortreten der exsudativ-entzündlichen Erscheinungen in Form stärkster Leucoyteninfiltration zu bemerken; er glaubte annehmen zu können, daß die leucocytäre Reaktion ein gegen die Bakterien gerichteter Abwehrprozeß ist.

Wätjen folgert auf Grund von Versuchen mit Gelbkreuzgas, das die gleichen Veränderungen an den Schleimdrüsen machte in Versuchen an Katzen, wie sie bei der Di und der Grippe zu sehen waren, daß die Schädigungen nicht bakteriell, sondern toxisch bedingt sind. Sekundäre Bakterieninvasion jedoch von der Oberfläche her ist bei gestauten Drüsen möglich.

Nach unseren Untersuchungen, wo Bakterien ebenfalls nur in den Schleimdrüsenausführungsgängen zu sehen waren, scheint es mir in Verbindung mit den Befunden der anderen Autoren kaum noch strittig, daß in den Schädigungen an den Drüsen reine Giftwirkung zu erblicken ist. Für die Toxinwirkung sprechen m. E. auch die Muskelveränderungen in der Nachbarschaft der Tonsille, die ganz ähnlicher Natur wie die toxische Myolyse am Herzen sind. Kirch aber hat am Herzmuskel die Wahrscheinlichkeit der hauptsächlich toxischen Komponente darzulegen versucht. Warum also sollte man bei den Muskelfasern an der Tonsille eine andere Wirkung annehmen, wenn es auch zugegeben werden muß, daß die Nachbarschaft des primären Erkrankungsortes mit den Bakterien leichter an ein Eindringen und Wirken derselben denken läßt.

In diesem Zusammenhange sei noch erwähnt, daß Bakterien, Di-Bazillen wie auch Staphylo- und Streptokokken, an der Oberfläche und in den Krypten sowie in den diesen benachbarten Nekrosen gesehen wurden. Di-Bazillen wurden auch sonst im lymphatischen Gewebe der Tonsille gefunden, nie aber außerhalb derselben in den tieferen Gewebsschichten bemerkt, mit Ausnahme in den Ausführungsgängen der Schleimdrüsen.

Zusammenfassend kann von den Tonsillen gesagt werden, daß schwere Nekrobiosen im ganzen Zwischenknötchengewebe gesehen wurden bei gleich starkem Ergriffensein der Knötchen in ihrem vollen Umfang. Im umgebenden Gewebe zeigen die Schleimdrüsen und die Muskulatur in beträchtlicher Menge Nekrosen. Diese Veränderungen wurden in solchen Graden nur bei den malignen toxischen Fällen bemerkt und unterschieden diese dadurch von den banalen Fällen, in denen Nekrosen des lymphatischen Gewebes nur ganz selten und in beschränktem Umfang von den Krypten oder von der Oberfläche ausgehend angetroffen wurden. Meist waren nur zentrale Knötchenveränderungen mit Kernzerfall und Retikulumwucherung vorhanden. Die Muskulatur und die Schleimdrüsen wei-

sen hier eine bedeutend geringere Beteiligung auf. Auch die Gefäßveränderungen sind gering in Gegensatz zu der toxischen Form, wo hyaline Verquellungen der Wände in starkem Ausmaß die Regel sind.

Lymphknoten am Kieferwinkel.

Die Veränderungen an den Lkn des Kieferwinkels will ich hier nur kurz erwähnen, da diese im Zusammnehang mit anderen Untersuchungen an den Halsorganen anderenorts noch ausführlicher gebracht werden sollen.

Während nach den Angaben zahlreicher Autoren die am häufigsten zu findenden Veränderungen in geringem Kernzerfall im Innern der Follikel und Retikulumwucherung bestehen, sind schwerere Schädigungen selten beschrieben worden. An Hand unserer vergleichenden Untersuchungen wurde uns der Beweis erbracht, daß die bei den Fällen der Gruppe I beobachteten Veränderungen viel schwererer Natur sind als die bisher gesehenen.

Es konnten deutlich Schädigungen zweierlei Art erkannt werden. Einmal die lymphogen, also direkt erzeugten und sodann die durch die Wirkung von der Blutbahn aus anzunehmenden. Eine direkte Wirkung der Toxine ist auch schon von Labbé angenommen worden. Er sagte von ihr, daß sie auf die Lkn viel verheerender sich auswirkt als die Bazillen selbst.

Bei den lymphogen entstandenen Schädigungen traten die Veränderungen in den Sinus in den Vordergrund. Hier waren schwerste Nekrobiosen und völlige Nekrosen aller in diesen liegenden Zellen zu bemerken. Fast immer gehörte schwerer Blutgehalt der Sinus zu dem erhobenen Befund. Vielfach blieben die toxischen Schädigungen nicht auf das Gebiet der Sinus beschränkt, sondern griffen hauptsächlich von dem Randsinus aus auf das lymphatische Grundgewebe und die Follikel über, so daß es zu einer Verschmelzung der Nekrosen der Follikel mit denen der Randsinus kam. Das lymphatische Grundgewebe zeigte an solchen Stellen auch häufig schwere Nekrobiosen, während geringer Kernzerfall im interfollikulären Gewebe und in der Marksubstanz mit zu dem ständig zu erhebenden Befund gehörte.

Die haematogen entstanden zu denkenden toxischen Einwirkungen auf die Lkn sind an den Follikeln zu bemerken. Ein Beweis für die haematogene Wirkung auf die Follikel scheint mir durch die Veränderungen, wie sie an der Milz und

den mesenterialen Lkn anzutreffen sind, gegeben. Dort findet man fast ausschließlich Schädigungen an den Follikeln, die bei ihrem Reichtum an Gefäßen und Kapillaren von dem an Toxinen während der akuten Erkrankung reichen Blut besonders stark bespült werden.

Die Follikel bieten Bilder schwersten Zerfalls, wobei nicht etwa nur die Zerstörung der Zellen im Zentrum bei einem Ring erhaltener Lymphocyten in der Außenzone, sondern häufig kaum eine nicht geschädigte Zelle zu bemerken ist. Sehr oft besteht auch völlige Nekrose des Follikels. Blutungen, die sich nicht allein auf den Follikel, sondern darüber hinaus auf das umgebende lymphatische Gewebe erstrecken, sind ebenfalls häufig zu finden. Auffallend ist es, wie wenig man, selbst in weniger schwer toxisch beeinflußten Follikeln, Reaktionen von Seiten des Retikulums selbst in späteren Stadien der Erkrankung bemerkt. Erscheinungen von Phagocytosen sind demzufolge selten.

Blutungen innerhalb und außerhalb der Lkn sind sonst nirgends in solchen Graden wahrzunehmen gewesen; man wird hier, wo man die schwere Toxinwirkung am lymphatischen Gewebe erkennt, die Schädigung der Kapillaren durch die gleiche Noxe annehmen müssen.

Die Veränderungen der kleineren Gefäße sind die gleichen wie in den Tonsillen. Sie sind am ausgesprochensten in den nekrobiotischen Partien zu finden, kommen jedoch auch im übrigen Lkn und sogar außerhalb desselben in der Kapsel stark vor. Eine Abhängigkeit der Veränderungen im lymphatischen Gewebe von der Gefäßschädigung ließ sich manchmal nachweisen, in anderen Fällen schien sie jedoch nicht zu bestehen.

Im umgebenden Gewebe des Lkn waren häufig starkes Oedem, dichte Infiltration mit Rundzellen und zuweilen auch Blutungen anzutreffen.

Die Schwere der Toxinwirkung in erheblichem Ausmaß zeigen auch die Lkn der Fälle 20, 21 und 22 der Gruppe III, während die Lkn des Falles 23 nur geringe Veränderungen aufweisen.

Mesenteriale Lymphknoten.

Ueber die Veränderungen in den Lkn des Mesenteriums sind Angaben von Bizzozero und Barbacci gemacht. Der erstere fand Krankheitsherde in den Follikeln, wie er sie schon in der Milz gefunden hatte und Barbacci sah „vorzüglich Fragmentationsherde an den germinativen Zentren, Hyperaemie,

Hyperplasie der Zellen, bisweilen mehr oder weniger deutliches Oedem".

An den Mesenteriallkn, die bei uns in 17 Fällen untersucht wurden, konnten hauptsächlich an den Follikeln Veränderungen festgestellt werden. Sie bestanden meist in mehr oder weniger starker Retikulumwucherung im Zentrum, die bei den toxischen Fällen mit geringem Kernzerfall vergesellschaftet gefunden wurde. Eine Beteiligung der Sinus war in einigen Fällen an einer verstärkten Desquamation von Endothelien zu erkennen. Hyperaemie bestand fast immer.

Bezüglich der Frage, ob Unterschiede zwischen den toxischen und den banalen Fällen in stärkerem Maße vorhanden sind, muß ich zu einer Verneinung kommen. Zwar könnten die etwas häufiger anzutreffenden Kerntrümmer als ein Zeichen stärkerer toxischer Einwirkung angesprochen werden, doch sind die Abweichungen von den Bildern der banalen Fälle nicht immer so groß, daß eine sichere Trennung durchgeführt werden könnte.

Milz.

Das Gleiche gilt von der Milz, die in ihren meist etwas excentrisch gelegenen Herden keine anderen als die von Bizzozero, Oertel, Barbacci, Councilman, Mallory und Pearce und Lubarsch geschilderten Veränderungen zeigt. Die Stärke des Kernzerfalls bietet hier fast noch weniger Abweichungen zwischen den beiden Formen der Di als bei den Mesenterialdrüsen.

Erwähnenswert scheint es mir, daß bei 22 von den 23 untersuchten Milzen Schädigungen an den Follikelarterien schon vom 3. Krankheitstage an im Sinne einer Hyalinose mit Aufquellung und glasigem Aussehen der Wandung und Lipoideinlagerung festgestellt werden konnten. Veränderungen an den Kapillaren der Follikel waren im Gegensatz dazu nicht so häufig.

In der Pulpa waren außer dem wechselnden Blutgehalt, einem gewissen Zellreichtum und nicht selten reichlich Plasmazellen keine Besonderheiten zu finden.

Darm.

Das lymphatische Gewebe des Darmes, das etwa in der Hälfte der Fälle am Wurmfortsatz, an den Peyerschen Haufen und an Solitärfollikeln untersucht wurde, zeigt, wie schon von Bizzozero und Councilman angegeben, Veränderungen vom

selben Charakter wie in den Lymphknoten. Sie entsprachen bei unseren Befunden durchaus den Bildern in den Follikeln der Mesenterial-Lkn. Zuweilen schienen die Schädigungen am Wurmfortsatz etwas ausgeprägter zu sein als im lymphatischen Gewebe des Darmes. Unterschiede zwischen den malignen toxischen und den banalen Fällen waren nicht zu bemerken.

Zum Schluß möchte ich noch auf einige Befunde an den Knötchen des lymphatischen Gewebes eingehen, die über die Funktion der Retikulumzellen einigen Aufschluß zu geben geeignet erscheinen. Bei den Befunden an den Follikeln der Tonsille wurde schon erwähnt, daß bei schwerstem Kernzerfall in den Knötchen fast nie Retikulumzellen oder Phagocytosen zu beobachten waren. Dieselben Feststellungen konnten an den schwer betroffenen Follikeln der regionären Lkn gemacht werden. Andererseits waren in der Milz und dem übrigen lymphatischen Gewebe besonders bei der banalen Form der Di starke Retikulumvermehrungen im Zentrum der Knötchen zu sehen, ohne daß Kerntrümmer zu entdecken waren. Auch Phagocytosen von Kernbröckeln waren nicht zu finden.

Diese zuletzt beschriebenen Bilder scheinen mir für die auch von Jeckeln vertretene Ansicht zu sprechen, daß ein „Kernzerfall nicht Vorbedingung für das Einsetzen einer Stützzellreaktion" ist, sondern daß eine geringe Toxinmenge diese schon auszulösen vermag.

In den Fällen, wo keinerlei retikuläre Wucherung bei schwerstem Kernzerfall zu bemerken war, möchte ich eine Schädigung oder zumindest eine Lähmung der Funktion der Retikulumzellen für gegeben annehmen, denn wie sollte man das Fehlen der sonst rasche Reaktionsbereitschaft zeigenden Zellen des Retikulums erklären.

In Uebereinstimmung mit der Annahme, daß größere Toxinmengen die Reaktionsbereitschaft der retikulären Zellen beeinflussen, scheint mir auch die Tatsache zu stehen, daß ausgebildete, scharf begrenzte „epitheloide Zentren" viel häufiger bei den banalen Fällen zu sehen waren, während bei den etwas stärker toxisch geschädigten Knötchen in späteren Stadien eine mehr netzförmige Wucherung dieser Zellen zu finden war. Hier hat sich vielleicht eine stärkere Wucherung der Retikulumzellen infolge einer im akuten Stadium vorhanden gewesenen Lähmung nicht ausbilden können.

Nicht weiter verwunderlich scheint mir die Tatsache, daß man in den Lkn und den Tonsillen neben stärker geschädigten Follikeln solche findet, die in ihren aus kleinen, dichtliegenden Lymphocyten zusammengesetzten Zentren kaum Zeichen einer stattgefundenen Einwirkung eines schädigenden Agens zeigen, wenn man daran denkt, daß die Follikel je nach ihrem Arbeitsstadium, in dem sie sich befinden, verschieden empfindlich für das Toxin sind, wie das Wätjen ausführlich betont. Ein in aufsteigender Linie sich entwickelndes Knötchen oder ein Keimzentrum mit jungen lymphoblastischen Zellen sind eben empfindlicher und unterliegen leichter Schädigungen als ein Follikel mit voll ausgereiften Lymphocyten.

Ueberblickt man nun die an den Organen mikroskopisch gefundenen Veränderungen, so erkennt man, daß die Schädigungen durch die Toxine der Di-Bazillen bei der toxischen Erkrankung an den Organen so hochgradig sind, daß eine Abgrenzung gegen die Fälle von banaler Di, besonders an Nieren, Tonsillen und regionären Lkn möglich ist. Doch erscheint es uns nicht erlaubt, etwa nur aus der Schwere der Bilder an einem Organ allein eine maligne toxische Di zu diagnostizieren, sondern nur die Organveränderungen insgesamt gestatten eine solche Eingruppierung.

Auf Grund der Befunde ist es uns jetzt auch möglich, die Fälle der Gruppe III einzuordnen. Die Veränderungen an den Tonsillen und regionären Lkn entsprechen bei Fall 20, 21 und 22 denen der toxischen Fälle, während Fall 23 keine so schweren Schädigungen zeigt. Zwar könnte die schwere Nephrose des Falles 23 dazu verleiten, ihn mit zu den toxischen Fällen zu rechnen, doch ist hier zu berücksichtigen, daß die Nieren, wie schon früher gesagt, als Ausscheidungsorgan der Toxine im Laufe der Erkrankung allmählich so stark betroffen werden können, daß schwere Schädigungen entstehen.

Jetzt möchte ich noch auf etwas eingehen, was uns anfangs immer wieder in Erstaunen setzte, nämlich der scheinbare Widerspruch, der in der verschiedenen Schwere der Schädigungen am Herzen einerseits und an den Nieren und am lymphatischen Gewebe andererseits besteht. Boten doch die Frühfälle am lymphatischen System vielfach schwerste Veränderungen, auch die Beteiligung der Nieren war stark, während das Herz an der Muskulatur nur geringe Veränderungen zeigte. Dies scheint mir nun keinesfalls dafür zu sprechen, daß das Herz im Anfang der Erkrankung nicht auch sofort

stark toxisch beeinflußt würde, ich glaube vielmehr, daß bis zum sichtbaren Auftreten der Herzmuskelschädigungen eine gewisse Latenz der Toxinwirkung anzunehmen ist, wie das auch Huebschmann bereits anführte. Im übrigen boten die Organe durchaus das Bild, daß am stärksten toxisch verändert die Tonsillen und die regionären Lkn waren infolge ihrer unmittelbar sie treffenden Schädigung durch das Di-Gift, dann folgten dem Grade der Schwere der Veränderungen nach die Nieren, die als Ausscheidungsorgan besonders stark vom Blut durchströmt werden und das Herz, weiterhin die Milz und als am wenigsten betroffen die Lkn des Mesenteriums und das lymphatische Gewebe des Darmes.

Auch zu der Frage der Mischinfektion möchte ich noch Stellung nehmen. Ohne näher auf die negativ verlaufenen Untersuchungen auf Strepto- und Staphylokokken in den Halslkn einzugehen, weise ich darauf hin, daß die an den Organen gefundenen Veränderungen nur Bilder einer Schwere der Toxinwirkung boten, wie sie gehäuft bisher noch nicht gesehen wurden. Nichts wies in den Befunden auf eine septische Komponente im Sinne einer Invasion von Staphylo- oder Streptokokken ins Blut und deren Folgen hin. Man muß also eine vermehrte Toxinproduktion durch die Di-Bazillen oder eine stärkere Wirkung der Toxine annehmen. Ob auf den Tonsillen durch die Symbiose von Di-Bazillen mit Streptokokken eine Virulenzsteigerung der Di-Bazillen zustande kommt, kann nicht beantwortet werden, scheint mir aber abzulehnen, denn es ist nicht ersichtlich, warum in dem einen Fall eine toxische maligne Di entstünde, in dem anderen Fall aber, bei dem auf den Tonsillen gleichfalls beide Bakterienarten nachzuweisen waren, der Verlauf banal bliebe.

Die Bezeichnung „maligne toxische Diphtherie" scheint mir also für diese Form der Di angebrachter als alle die von Klinikern benutzten Namen, die dieser Verlaufsform eine Mischinfektion von ausschlaggebender Bedeutung zugrunde legen wollen.

Zusammenfassung.

Es wurde versucht an Hand des in der Literatur der neuesten Zeit viel besprochenen Krankheitsbildes der malignen toxischen Di aus den hier zur Sektion gekommenen Di-Fällen die herauszufinden, an deren Toxizität nicht zu zweifeln war.

Diese Sektionsfälle wurden an den Organen untersucht, die bei Di regelmäßig verändert gefunden werden und die Ergebnisse mit denen an banaler Di Verstorbenen verglichen.

Die Veränderungen an den Organen makroskopisch und mikroskopisch 1.) am Herzmuskel
2.) an den Nieren
3.) am lymphatischen Gewebe:
der Tonsillen,
der regionären Lkn,
der mesenterialen Lkn,
der Milz,
des Darmes

sind insgesamt so, daß daraus auch pathologisch-anatomisch die Diagnose „maligne toxische Di" gestellt werden kann, jedoch darf nicht aus den Schädigungen eines Organs allein eine solche Diagnose erhoben werden.

Literaturverzeichnis.

Anitschkow. Ueber die Histogenese der Myokardveränderungen bei einigen Intoxikationen. Virchow's Arch., Bd. 211.

Aschoff. Lehrb. der spez. Pathologie. 7. Auflage 1928. S. 31. 1913. Myocarditis.

Askanazy, im Aschoff. Lehrb. der allg. Pathologie. 7. Aufl., 1928, S. 188. Aeußere Krankheitsursachen.

Barbacci. Ueber die feineren histologischen Alterationen der Milz, der Lymphdrüsen und der Leber bei der Di-Infektion. Zentralbl. für allgem. Path. und path. Anat., Bd. 7. 1896.

Bizzozero. Beiträge zur pathologischen Anatomie der Di. Med. Jahrb. Bd. 2, 1876.

v. Bokay. Die Di seit Bretonneau. — Maligne Di. Ergebnisse der Inn. Med. und Kinderheilkunde. Bd. 42, S. 561. 1932.

v. Bormann. Erfahrungen mit dem Symbioseserum. D. med. Wo., 1931, Nr. 27.

v. Bormann. Verhandlungen der 42. Tagg. d. D. Ges. f. Kinderheilkunde. Aussprache. 1931. Dresden. Monatsschr. f. Kinderheilkunde, Bd. 52, S. 564.

v. Bormann, Der gegenwärtige Stand der Serotherapie bei Di. Med. Klinik, 1933. Nr. 2 und 3.

Brugsch und Grunke. Akute Kreislaufschwäche bei Infektions-Krankheiten. Med. Klinik. 1929. Nr. 14.

Brugsch und Grunke. Die Behandlung der Di mit Di-Heilserum. Med. Klinik, 1930. Nr. 14.

Bürger. Ueber Herzfleischveränderungen bei Di. Jahrb. d. Hamburger Staatskrankenanstalten. Bd. XII.

Bulloch und Schmorl. Ueber Lymphdrüsenerkrankungen bei epidemischer Di. Beitr. z. pathol. Anat. und z. allg. Path. Bd. 16. S. 247. 1894.

Comba, zitiert bei Anitschkow. Sulle alterazioni del cuore nella diphtheria sperimentale. Lo Sperim. Anno 48. 1894.

Councilman, Mallory and Pearce. A study of the Bacteriology and Pathology of two hundred and twenty fatal cases of diphtheria. Journal of the Boston Society of Medical Science. 5. 1900.

Deicher und Agulnik, Ueber gehäuftes Auftreten ungewöhnlich bösartiger Di. D. med. Wo. 1927. Nr. 20.
Dietrich, im Henke-Lubarsch, Bd. IV, 1.
Donnerstag, Herzveränderungen nach Di. Virchow's Arch., Bd. 287, S. 421. 1933.
Dorner, Klinische Studien zur Behandlung und Pathologie der Di. Arbeiten aus der med. Klinik zu Leipzig. H. 3, 1918. G. Fischer, Jena.
Eppinger, Die toxische Myolyse des Herzens bei Di. D. med. Wo., 1903. Nr. 15 und 16.
Fahr, Beiträge zur Di-Frage. Virchow's Arch. Bd. 221. 1916.
Fahr, im Henke-Lubarsch, Bd. VI, 1. Pathologische Anatomie des Morbus Brightii.
Frank und Hartmann, Maligne Di mit haemorrhagischer Diathese. Ztschr. f. klin. Medizin, Bd. 119, 1932.
Freyberger, Ueber Lymphdrüsenschwellungen bei Di. Inaug. Diss. Berlin 1898.
Friedemann, Der gegenwärtige Stand der Serumtherapie. Klin. Wo. 1922, S. 1056.
Friedemann, Das Di-Problem. Klin. Wo. 1928, S. 433.
Friedemann, Verhandlungen der Deutsch. Ges. f. Inn. Med. 1929, S. 72.
Friedemann, Ueber die maligne Di und ihre Behandlung. Kinderärztl. Praxis 1931, S. 241.
Friedemann, Verein f. Inn. Med., Sitzung vom 20. Juni 1932 ref. in Med. Klinik 1932, Nr. 31, S. 1086.
Friedemann, Die Pathogenese der Di.
Glatzer, Ueber den Einfluß der kombinierten Serum- und Neosalvarsantherapie auf den Ablauf der malignen Di. Monatsschr. f. Kinderheilkunde, Bd. 55, H. 2 und 3.
Grunke, Reizleitungsstörungen des Herzens bei der Di. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 120, 1932.
Heißen, Das Problem der toxischen Di. — Untersuchungen über die Virulenz von Di-Bazillen verschiedener Herkunft, Ztschr. f. Kinderheilkunde, Bd. 52.
Herzum, Beobachtungen bei den letztjährigen Di-Epidemien in Außig. Med. Klin. 1932, Nr. 48, S. 1670.
Heubner, Lehrb. der Kinderkrankheiten. — Die Di gravissima.
Hottinger, Ueber die maligne, sogen. toxische Di. Aus der Kinderklinik der Med. Akademie in Düsseldorf. Verlag S. Karger, Berlin, 1932.
Huebschmann, Ueber Myokarditis und andere pathol.-anat. Betrachtungen bei Di. Münch. med. Wo. 1917, S. 73.
Hünermann, Ueber toxische und infektiöse Schädigungen der Luftröhrenschleimhaut. Habilitationsschrift. Düsseldorf 1931.
Husler, Ueber die schwere Di. Münch. med. Wo. 1931, S. 1247.

Jeckeln. Experimentelle Untersuchungen über Umwandlungen und Bedeutung der Lymphknötchen. Beitr. zur path. Anat. und allg. Path., Bd. 90, H. 2.

Kaufmann. Spezielle pathologische Anatomie. 8. Aufl., 1928.

Kirch. Ueber das Zustandekommen der Invasion von Di-Bazillen in den menschlichen Organismus bei diphtherischer Infektion der Luftwege. Ztschr. f. Kinderheilkunde 1922, Bd. 33.

Kirch. Oertliche Vorgänge bei der Di und ihre Folgen für den Gesamtorganismus. Ztschr. f. Laryngologie, Rhinologie usw. Bd. 20, H. 2 und 3.

Knauer. Zur Prognose und Therapie der malignen Di. Jahrb. f. Kinderheilkunde, Bd. 37. 1931.

Königsberger. Zur Klinik und Therapie der toxischen Di. Arch. f. Kinderheilkunde. Bd. 84/85. S. 265. 1928.

Labbé. Die Lymphdrüsen bei den acuten Infectionen. ref. in Münch. med. Wo. 1899. S. 739.

Lubarsch, im Henke-Lubarsch, Bd. I, 2. 1927.

Mautner. Die maligne Di. Wiener Klin. Wo. Nr. 45, 1932.

Medem. Erfahrungen mit Symbioseserum. Deutsche med. Wo. Nr. 4, 1931.

Möndkeberg, im Henke-Lubarsch, Bd. II.

Mollard und Regaud, zitiert bei Anitschkow. (Lesions du myocarde dans l'intox. aigue par la toxine diphther. Ann. Inst. Pasteur, t. 11. 1897.)

Oertel. Zur Pathogenese der epidemischen Di. Leipzig 1887.

Patrassi. Ueber die durch Di-Toxin experimentell hervorgerufene umschriebene Glomerulonephritis. Krankheitsforschung. Bd. 11. 1932.

Reiche, Beiträge zur Kenntnis der Di. Jahrb. d. Hamb. Staatskrankenanstalten, Bd. VI.

Reiche und Reye. Ueber die Höhe der Antitoxindosen bei Behandlung der Di. D. med. Wo. Nr. 28. 1930.

Ribbert. Ueber Myocardveränderungen bei Di. Mitteil. aus den Grenzgebieten der Med. und Chirurgie, Bd. 5.

Rohmer, Neuere Untersuchungen über den Di-Herztod. Jahrb. f. Kinderheilkunde, Bd. 76. 1912.

Romberg. Ueber die Erkrankungen des Herzmuskels bei Thyphus abdominalis, Scharlach und Di. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 48 und 49, 1891 und 1892.

Rosenbach, Ueber Myokarditis diphtherica. Virchow's Arch. Bd. 70.

de Rudder. Zum Problem der Di-Pathomorphose. Münch. med. Wo. 1931, S. 1252.

Sternberg, im Henke-Lubarsch. Bd. I, 1. 1926.

Tanaka. Ueber die Veränderungen der Herzmuskulatur, vor allem des Atrioventrikularbündels bei Di, usw. Virchow's Arch. Bd. 207.

Thomas, Ueber seltene morphologische Befunde bei Di. Inaug.-Diss. Bonn 1931.
Wätjen, Zur Pathologie der trachealen Schleimdrüsen. Beitr. zur pathol. Anat. und allg. Path., Bd. 68, S. 58.
Wätjen, Ueber experimentelle, toxische Schädigungen des lymphatischen Gewebes durch Arsen. Virchow's Arch., Bd. 256.
Wätjen, Morphologie und Funktion des lymphatischen Gewebes, Virchow's Arch., Bd. 271.
Waschkewitsch, Ueber großzellige Herde in den Lymphfollikeln bei Di und anderen Affektionen. Virchow's Arch., Bd. 159.
Welch und Flexner, The histological lesions produced by the toxalbumin of diphtheria. Bulletin of the Johns Hopkins hospital, Bd. 3, 1892.
Viesel, Die Erkrankungen arterieller Gefäße im Verlaufe akuter Infektionskrankheiten. II. Teil. Ztschr. f. Heilkunde, Abtl. f. pathol. Anat., Bd. 27, S. 269. 1906.
Wolff, Die experimentelle Di-Infektion der Maus. Histologie der Nierenveränderungen. Virchow's Arch., Bd. 238.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Wätjen, möchte ich für die Ueberlassung des Themas und die Beratung bei der Anfertigung der Arbeit meinen herzlichsten Dank sagen. Auch Herrn Prof. Dr. Goebel von der hiesigen Universitäts-Kinder-Klinik sowie Herrn Prof. Dr. Brugsch von der Medizinischen Universitätsklinik gilt mein Dank für die freundliche Ueberlassung der Krankengeschichten. Dank schulde ich auch Herrn Privatdozent Dr. Grunke für die Auskünfte bei der Durchsicht der Krankenblätter.

Lebenslauf.

Als Sohn des Bergverwaltungsinspektors Wilhelm Reimann und seiner Ehefrau Berta, geb. Vogt, am 26. Juni 1909 zu Fürstenhausen (Saar) geboren, besuchte ich vom Jahre 1916 bis zum November 1918 die Vorschule der Frankeschen Stiftungen zu Halle. Nach der Versetzung meines Vaters nach Staßfurt am 1. Dezember 1918 fand ich Aufnahme in dem dortigen Reformrealgymnasium bis 1926. Die beiden letzten Schuljahre war ich nach Rückversetzung meines Vaters nach Halle am hiesigen Reformrealgymnasium und legte daselbst zu Ostern 1928 meine Reifeprüfung ab. Ich widmete mich dem Studium der Medizin an der hiesigen Universität, wo ich am 1. August 1930 die medizinische Vorprüfung bestand. Auch während der klinischen Semester blieb ich an der Universität Halle. Das Staatsexamen legte ich im Herbst 1933 ab. Die mündliche Doktorprüfung fand am 13. Dezember 1933 statt.